ACTUALITĂȚI ÎN TOXICOLOGIA DE URGENȚĂ

EDITURA MILITARĂ

Scanned with OKEN Scanner

ACTUALITĂȚI ÎN TOXICOLOGIA DE URGENȚĂ

Sub redacția generalului-maior
dr. ALEXANDRU GR. POPESCU

EDITURA MILITARĂ, BUCUREȘTI, 1980

Scanned with OKEN Scanner

La elaborarea lucrării au colaborat :

General-maior dr. Alexandru Gr. POPESCU
Dr. Sorin BUȘE-EPURE
Dr. Valentin FLOREA
Dr. Niculae SITCAI
Dr. Eugen SUBȚIRICĂ
Psiholog Alexei FLORESCU

Coperta : N. VLĂDESCU
Desenele : M. CONSTANTIN

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Pag.

Introducere (General-maior dr. *Alexandru Gr. Popescu)* XI

I. MARI SINDROAME TOXICOLOGICE

1. Tulburările de ritm cardiac în intoxicațiile acute cu compuși organo-fosforici (Dr. *Sorin Buşe-Epure)* 3
2. Tulburările transmisiei neuromusculare în intoxicațiile acute (Dr. *Valentin Florea)* 13
3. Pulmonul de şoc în intoxicațiile acute (Dr. *Niculae Sitcai)* 22
4. Ficatul şi rinichiul în intoxicațiile acute (Dr. *Eugen Subțirică)* 36
5. Encefalopatiile acute toxice (Dr. *Niculae Sitcai* şi psiholog *Alexei Florescu)* 54
6. Tulburări imunologice de origine toxică (General-maior dr. *Alexandru Gr. Popescu)* 74

II. METODE DE EPURARE TOXICOLOGICĂ

7. Diureza forțată, cu debite mari, în intoxicațiile acute (Dr. *Sorin Buşe-Epure)* 97
8. Hemodializa în intoxicațiile acute (Dr. *Eugen Subțirică)* 101
9. Hemoperfuzia. Metodă, indicații, avantaje (Dr. *Eugen Subțirică* şi dr. *Sorin Buşe-Epure)* . . . 114
10. Oxigenoterapia hiperbară în intoxicațiile acute (Dr. *Niculae Sitcai)* 120
11. Neutralizarea şi îndepărtarea toxicului de la poarta de intrare (Dr. *Valentin Florea)* 127
12. Utilizarea antidoților, chelatorilor şi antagoniştilor în practica toxicologică (Dr. *Sorin Buşe-Epure* şi dr. *Niculae Sitcai)* 132

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

III. ASPECTE ALE TERAPIEI MODERNE ÎN INTOXICAȚIILE ACUTE

13. Terapia intensivă în intoxicațiile acute (Dr. *Sorin Buşe-Epure*, dr. *Valentin Florea*, dr. *Niculae Sitcai* şi dr. *Eugen Subțirică)* 147
14. Tratamentul în intoxicațiile acute cu substanțe organo-fosforice (Dr. *Valentin Florea)* 166
15. Aportul exogen de pseudocolinesterază în terapia intoxicațiilor acute cu substanțe organo-fosforice (Dr. *Valentin Florea)* 174
16. Tratamentul metabolic în comele toxice exogene (Dr. *Sorin Buşe-Epure)* 181
17. Terapia în intoxicațiile acute grave cu oxid de carbon şi cu gaze utilitare (Dr. *Niculae Sitcai)* . 186
18. Asistența psihologică în toxicologia clinică (Psiholog *Alexei Florescu)* 197
19. Intoxicația botulinică (General-maior dr. *Alexandru Gr. Popescu)* 213

Scanned with OKEN Scanner

CURRENT FACTS IN EMERGENCY TOXICOLOGY

CONTENTS

Foreword (Major General *Alexandru Gr. Popescu*, M.D.) XI

I. MAJOR TOXICOLOGIC SYNDROMES

1. Cardiac Rhythm Disturbances in Acute Intoxications With Organo-Phosphoric Compounds *(Sorin Buşe-Epure)* 3
2. Neuromuscular Transmission Disturbances in Acute Intoxications *(Valentin Florea)* 13
3. Shock Lung in Acute Intoxications *(Niculae Sitcai)* 22
4. Liver and Kidney in Acute Intoxications *(Eugen Subţirică* and *Niculae Sitcai)* 36
5. Acute Toxic Encephalopathies *(Niculae Sitcai* and *Alexei Florescu)* 54
6. Immunological Disturbances of Toxic Origin *(Alexandru Gr. Popescu)* 74

II. CLEARANCE METHODS IN TOXICOLOGY

7. Forced, Large Output Diuresis in Acute Intoxications *(Sorin Buşe-Epure)* 97
8. Haemodialysis in Acute Intoxications *(Eugen Subţirică)* 101
9. Haemoperfusion Method, Indications, Advantages *(Eugen Subţirică* and *Sorin Buşe-Epure)* . . . 114
10. Hyperbaric Oxygenotherapy in Acute Intoxications *(Niculae Sitcai)* 120
11. Neutralization and Rymoval of the Toxic Substance from the Portal of Entry *(Valentin Florea)* 127
12. The Utilization of Antidotes, Chelating Agents and Antagonists in Toxicologic Practice *(Sorin Buşe-Epure* and *Niculae Sitcai)* 132

Scanned with OKEN Scanner

III. ASPECTS IN THE MODERN THERAPY OF ACUTE INTOXICATIONS

13. Intensive Care in Acute Intoxications *(Sorin Buşe-Epure, Valentin Florea, Niculae Sitcai* and *Eugen Subţirică)* 147
14. The Management of Acute Intoxications with Organo-Phosphoric Substances *(Valentin Florea)* . 166
15. Exogenous Supply of Pseudocholinesterase in the Treatment of Acute Intoxications with Organo-Phosphoric Substances *(Valentin Florea)* . . . 174
16. Metabolic Treatment in Toxic Comas *(Sorin Buşe-Epure)* 181
17. The Management of Severe Acute Intoxications with Carbon Oxide and Commercial Gases *(Niculae Sitcai)* 186
18. Psychological Assistance in Clinical Toxicology *(Alexei Florescu)* 197
19. Botulinism *(Alexandru Gr. Popescu)* 213

Scanned with OKEN Scanner

ACTUALITÉS DANS LA TOXICOLOGIE D'URGENCE

TABLE DES MATIÈRES

L'introduction (Général-commandant dr. *Alexandru Gr. Popescu)* XI

I. GRANDS SYNDROMES TOXICOLOGIQUES

1. Troubles du rythme cardiaque dans les intoxications aiguës par composés organophosphorés *(Sorin Buşe-Epure)* 3
2. Troubles de la transmission neuro-musculaire dans les intoxications aiguës *(Valentin Florea)* . 13
3. Le poumon de choc dans les intoxications aiguës *(Nicolae Sitcai)* 22
4. Le foie et le rein dans les intoxications aiguës *(Eugen Subţirică* et *Niculae Sitcai)* 36
5. Les encéphalopathies aiguës toxiques *(Niculae Sitcai* et *Alexei Florescu)* 54
6. Troubles immunologiques d'origine toxique *(Alexandru Gr. Popescu)* 74

II. MÉTHODES D'ÉPURATION TOXICOLOGIQUE

7. La diurèse forcée, à débits élevés, dans les intoxications aiguës *(Sorin Buşe-Epure)* 97
8. L'hémodialyse dans les intoxications aiguë *(Eugen Subţirică)* 101
9. L'hémoperfusion. Méthode, indications, avantages *(Eugen Subţirică* et *Sorin Buşe-Epure)* 114
10. L'oxygénothérapie hyperbare dans les intoxications aiguës *(Nicolae Sitcai)* 120
11. Neutralisation et étoignement du toxique de la porte d'entrée *(Valentin Florea)* 127
12. L'utilisation des antidotes, des kélateurs et des antagonistes dans la pratique toxicologique *(Sorin Buşe-Epure* et *Nicolae Sitcai)* 132

Scanned with OKEN Scanner

III. ASPECTS DE LA THÉRAPEUTIQUE MODERNE DANS LES INTOXICATIONS AIGUËS

13. Les soins intensifs dans les intoxications aiguës *(Sorin Buşe-Epure, Valentin Florea, Nicolae Sitcai* et *Eugen Subţirică)* 147
14. Le traitement des intoxications aiguës par substances organophosphorées *(Valentin Florea)* . . 166
15. L'apport exogène de pseudo-cholinestérase dans la thérapeutique des intoxications aiguës par substances organophosphorées *(Valentin Florea)* . . 174
16. Le traitement métabolique dans les comas toxiques *(Sorin Buşe-Epure)* 181
17. La thérapie des intoxications aiguës graves par oxyde de carbone et gaz utilitaires *(Nicolae Sitcai)* 186
18. L'assistance psychologique en toxicologie clinique *(Alexei Florescu)* 197
19. L'intoxication botulinique *(Alexandru Gr. Popescu)* 213

Scanned with OKEN Scanner

НОВОСТИ В ЭКСТРЕННОЙ ТОКСИКОЛОГИИ

СОДЕРЖАНИЕ

Введение (Генерал-майор д-р Александру Гр. Попеску) . XI

I. БОЛЬШИЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

1. Нарушения биения сердца при острых отравлениях фосфорорганическими соединениями (Сорин Буше-Епуре) 3
2. Нарушения нейромышечной передачи при острых отравлениях (Валентин Флоря) 13
3. Шоковое лёгкое при острых отравлениях (Никулае Ситкай) 22
4. Печень и почки при острых отравлениях (Эуджен Субцирика и Никулае Ситкай) 36
5. Острые токсические энцефалопатии (Никулае Ситкай и Алексей Флореску) 54
6. Иммунологические нарушения токсического происхождения (Александру Гр. Попеску) 74

II. МЕТОДЫ ВЫДЕЛЕНИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

7. Принудительный диурез, в больших количествах, при острых отравлениях (Сорин Буше-Епуре) 97
8. Гемодиализ при острых отравлениях (Эуджен Субцирика) 101
9. Гемоперфузия. Метод, показания, преимущества (Эуджен Субцирика и Сорин Буше-Епуре) 114
10. Гипербарная оксигенотерапия при острых отравлениях (Никулае Ситкай) 120
11. Нейтрализация и удаление токсического вещества от входных ворот (Валентин Флоря) 127
12. Применение антидотов, келаторов и антагонистов в токсикологической практике (Сорин Буше-Епуре и Никулае Ситкай) 132

Scanned with OKEN Scanner

III. АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ

13. Интенсивная терапия при острых отравлениях (Сорин Буше-Епуре, Валентин Флоря, Никулае Ситкай и Эуджен Субцирика) 147
14. Лечение при острых отравлениях фосфорорганическими веществами (Валентин Флоря) 166
15. Экзогенная доля псевдохолинэстеразы при лечении отравлений фосфорорганическими веществами (Валентин Флоря) 174
16. Метаболическое лечение при токсических комах (Сорин Буше-Епуре) 181
17. Лечение при острых тяжёлых отравлениях окисью углерода и утилитарными газами (Никулае Ситкай) 186
18. Психологическая помощь в клинической токсикологии (Алексей Флореску) 197
19. Отравление колбасным ядом (Александру Гр. Попеску) 213

Scanned with OKEN Scanner

INTRODUCERE

În numeroase ţări ale lumii, structura morbidităţii generale atrage atenţia asupra creşterii importante a incidenţei intoxicaţiilor produse de o gamă largă de substanţe cu care populaţiile vin în contact în situaţii dintre cele mai variate. Riscurile apar mai rar în cursul proceselor de producţie din industria chimică şi mai frecvent în cadrul deosebit de larg al sectoarelor în care sînt utilizate diferite produse cu toxicitate ridicată. La acestea se adaugă intoxicaţiile accidentale şi cele voluntare, cu preparate medicamentoase. Aspectele etiologice pot fi abordate din diverse puncte de vedere, de la criteriile de clarificare ale substanţelor cu potenţial toxigen, pînă la circumstanţele în care acestea sînt incriminate în declanşarea patologiei toxicologice. Indiferent de complexitatea problemei, în afară de activităţile de protecţie a muncii, asistenţa medicală profilactică şi curativă trebuie să intervină cu cele mai raţionale procedee, atît pentru reducerea cît mai substanţială a riscurilor, cît şi pentru tratamentul cu maximum de eficienţă a cazurilor clinice.

Domeniul intervenţiilor medicale în cazul intoxicaţiilor acute, aparţine terapiei intensive toxicologice de urgenţă. Orientarea corectă a acesteia este condiţionată de stabilirea diagnosticului etiologic, în cadrul său, pe primul plan situîndu-se identificarea prin toate mijloacele a substanţei toxice în cauză. Adesea, în special în cazurile izolate, stabilirea prin anchetă a toxicului incriminat nu este posibilă, astfel că rolul laboratorului de toxicologie analitică, organizat să lucreze în regim

Scanned with OKEN Scanner

de urgență, este de cea mai mare importanță. Conduita terapiei intensive în faza inițială, acută, urmărește atît rezolvarea curativă a marilor sindroame cu riscuri vitale cît și prevenirea complicațiilor care, adesea, fac ca evoluția ulterioară perioadei inițiale să comporte gravitatea maximă în patologia toxicologică.

Conținutul caracteristic al asistenței medicale în intoxicații, proporțiile morbidității ca și contextul epidemiologic, conturează astăzi toxicologia ca una dintre specialitățile medicale bine definite, care reclamă încă elaborări științifice, organizatorice și metodologice sistematice, capabile să rezolve situațiile cu maximum de eficiență. Unele dintre aspectele majore prin gravitate, frecvență și soluții terapeutice, fac obiectul capitolelor cuprinse în prezenta lucrare, autorii lor avînd experiența directă în tratamentul de urgență al intoxicațiilor acute.

Noțiunile recente de fiziopatologie, controlul sistematic al datelor paraclinice și procedeele de susținere farmacodinamică a evoluției, reprezintă progrese în toxicologie, a căror prezentare, într-o anumită măsură chiar disparată, este fără îndoială utilă. Rămîne totuși ca în viitor, o monografie exhaustivă să contribuie într-o și mai bună măsură la informarea toxicologică a personalului nostru medical.

General-maior dr. *Alexandru Gr. Popescu*
membru corespondent al Academiei de științe medicale,
medic emerit

Scanned with OKEN Scanner

I. MARI SINDROAME TOXICOLOGICE

Scanned with OKEN Scanner

1. TULBURĂRILE DE RITM CARDIAC ÎN INTOXICAŢIILE ACUTE CU COMPUŞI ORGANO-FOSFORICI

SORIN BUŞE-EPURE

Folosirea pe scară tot mai mare a pesticidelor organo-fosforice a crescut în ultimul timp incidenţa intoxicaţiilor acute accidentale, dar mai ales voluntare, cu aceste substanţe. Mecanismul de acţiune al compuşilor organo-fosforici este bine cunoscut, efectele inhibiţiei colinesterazelor fiind efecte ale excesului de acetilcolină, cu simptomatologie destul de tipică şi uşor de recunoscut şi cu tratament standardizat. Mai puţin analizate au fost însă efectele directe pe care ele le au asupra miocardului, efecte care sînt independente de cele produse de excesul de acetilcolină (şi deci, reversibile la atropină) [8, 10].

Efectele directe, cu mecanism neelucidat, probabil tot de inhibiţie a unor enzime, cu producerea consecutivă a unor tulburări metabolice celulare şi implicit de membrană celulară [9], se intrică cu rezultatele inhibiţiei colinesterazelor (efecte ale excesului de acetilcolină: creşterea permeabilităţii membranei la potasiu, cu ieşirea acestuia din celule, scăderea forţei de contracţie a fibrei miocardice, tulburări de conducere pînă la apariţia de bloc complet atrio-ventricular). Această acţiune directă pe fibra miocardică [10] s-a demonstrat experimental pe şobolani intoxicaţi cu organo-fosforice, care, ventilaţi artificial şi trataţi cu oxime şi atropină, au murit prin insuficienţă cardiacă ireversibilă; s-a emis ipoteza că ar fi vorba de o inhibiţie a ATP-azei din celula miocardică.

În clinică au fost întîlnite insuficienţe cardiace acute evidente, care uneori — la persoane tinere, indemne cardiac anterior, deci de etiologie toxică certă — au răspuns bine la tonice cardiace. Probabil că la majoritatea intoxicaţiilor cu substanţe organofosforice există un grad de deficit de contractilitate miocardică, inaparent clinic sau mascat de edemul pulmonar caracteristic acestor intoxicaţii (reversibil la atropină).

Lucrarea prezentă îşi propune să atragă atenţia mai ales asupra tulburărilor de excitabilitate şi de conducere miocardică, care au o incidenţă tot mai mare în ultimii ani şi care par a fi produse tot prin mecanism direct, sub acţiunea directă a compuşilor organofosforici pe ţesutul miocardic. În favoarea acestui mecanism direct pledează observaţia că

Scanned with OKEN Scanner

în majoritatea cazurilor tulburările de ritm apar la un interval de cîteva zile de la debutul intoxicației, cînd starea bolnavilor începe să se amelioreze și cînd valoarea pseudocolinesterazei plasmatice (folosită ca indicator al evoluției intoxicației) începe să crească semnificativ. Tulburările de ritm nu sînt influențate de tratamentul cu atropină și reactivatori ai colinesterazei.

Cel mai frecvent am observat tulburări de excitabilitate miocardică, de cele mai diverse tipuri, începînd cu tahicardia atrială, toate tipurile de tahicardii supraventriculare, uneori fenomene de pace makermigrator atrial (fig. 1) și terminînd cu tulburări de excitabilitate ventriculară, cu semnificație mai gravă. Deseori am constatat extrasistole ventriculare (fig. 2) mono- sau mai ales polifocale, uneori bigeminate (fig. 3), iar alteori numai extrasistole ventriculare bigeminate din două focare ectopice ventriculare; extrasistolele ventriculare se pot intercala cu lambouri de tahicardie paroxistică ventriculară (fig. 4 și 5), care cedează spontan sau se permanentizează (fig. 6). Dacă nu se iau măsuri și uneori cu toate măsurile luate, tahicardia ventriculară trece rapid în fibrilație ventriculară (fig. 6), care sfîrșește prin stop cardiac și moarte.

Tulburările de ritm cardiac, prin creșterea excitabilității miocardice, pe care le-am întîlnit, au răspuns foarte bine la tratamentul cu xilină

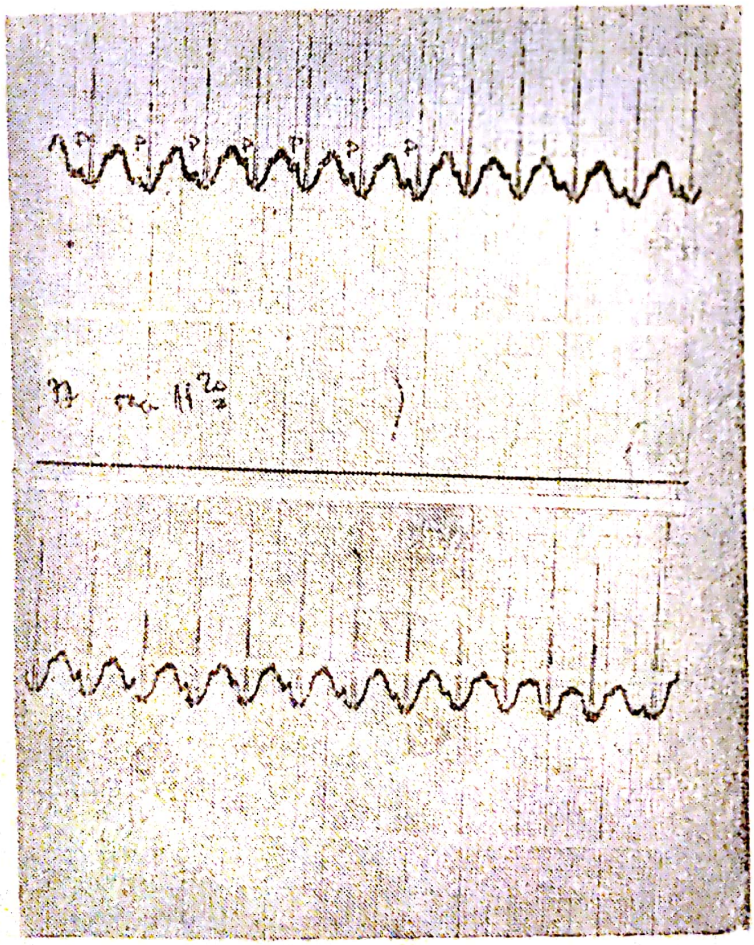


Fig. 1. Tahicardie supraventriculară cu pace-maker atrial migrator

Scanned with OKEN Scanner

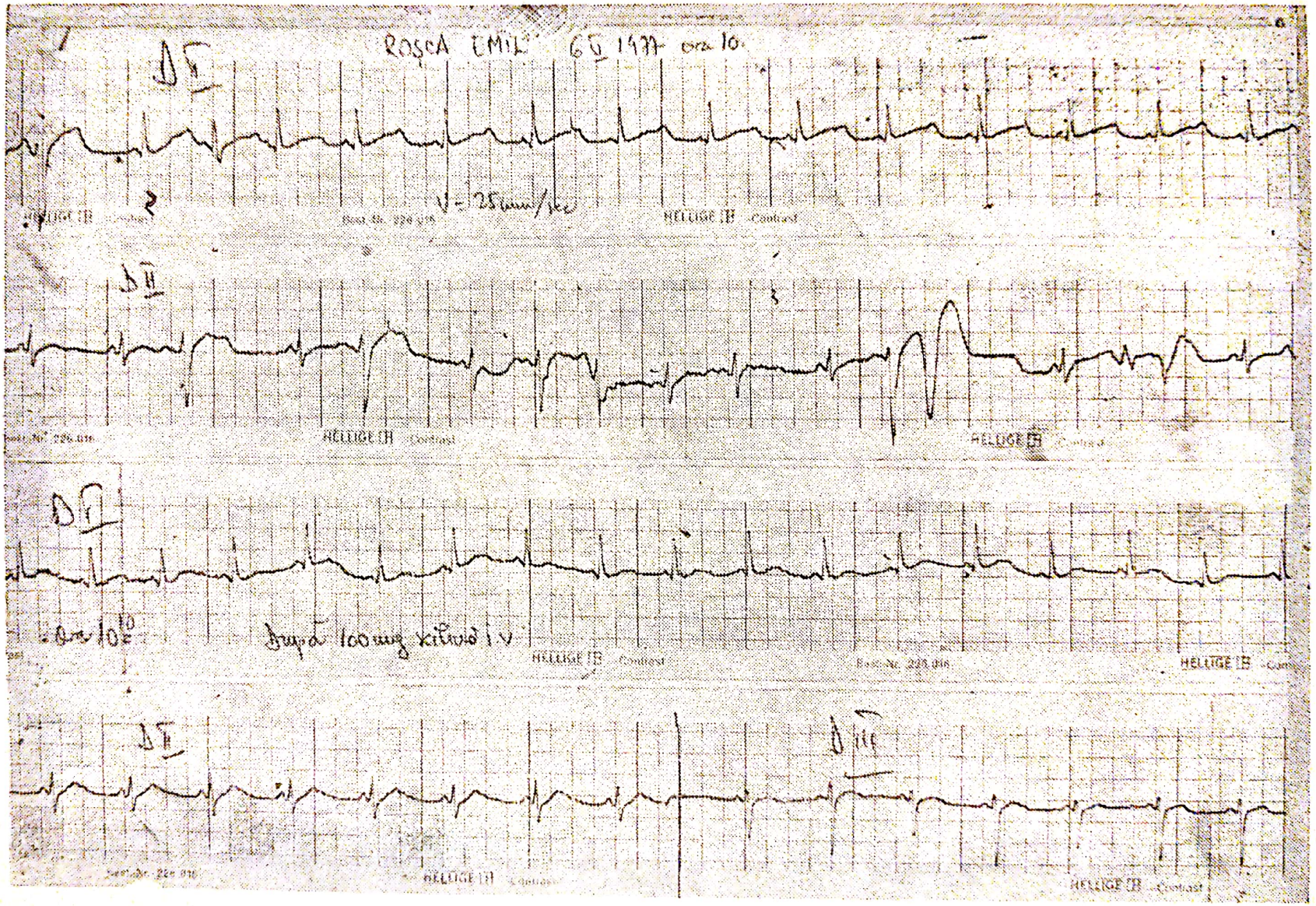


Fig. 2. Extrasistole ventriculare polifocale

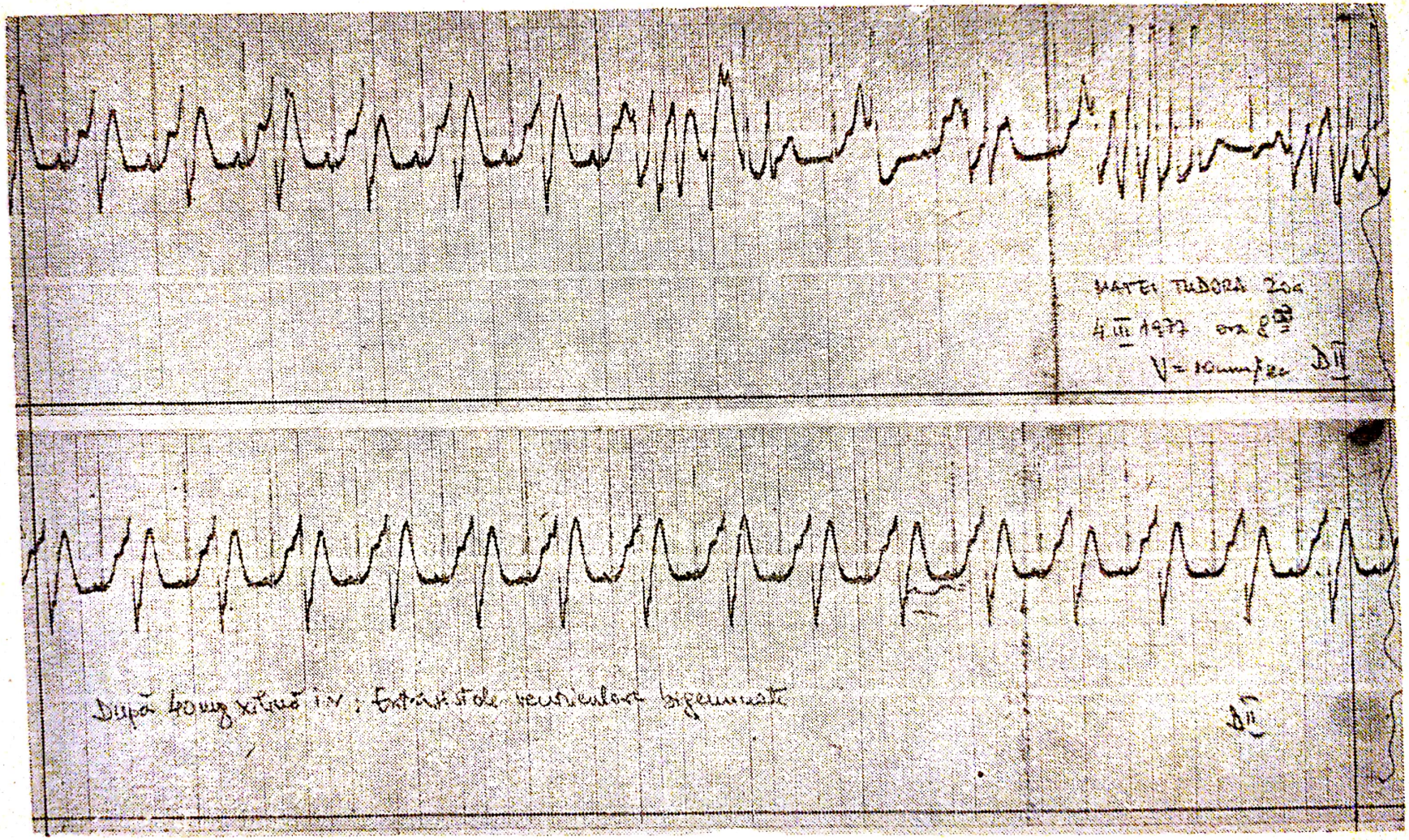


Fig. 3. Extrasistole ventriculare bigeminate cu lambouri de tahicardie ventriculară supraventriculară (V = 10 mm/sec.)

Scanned with OKEN Scanner

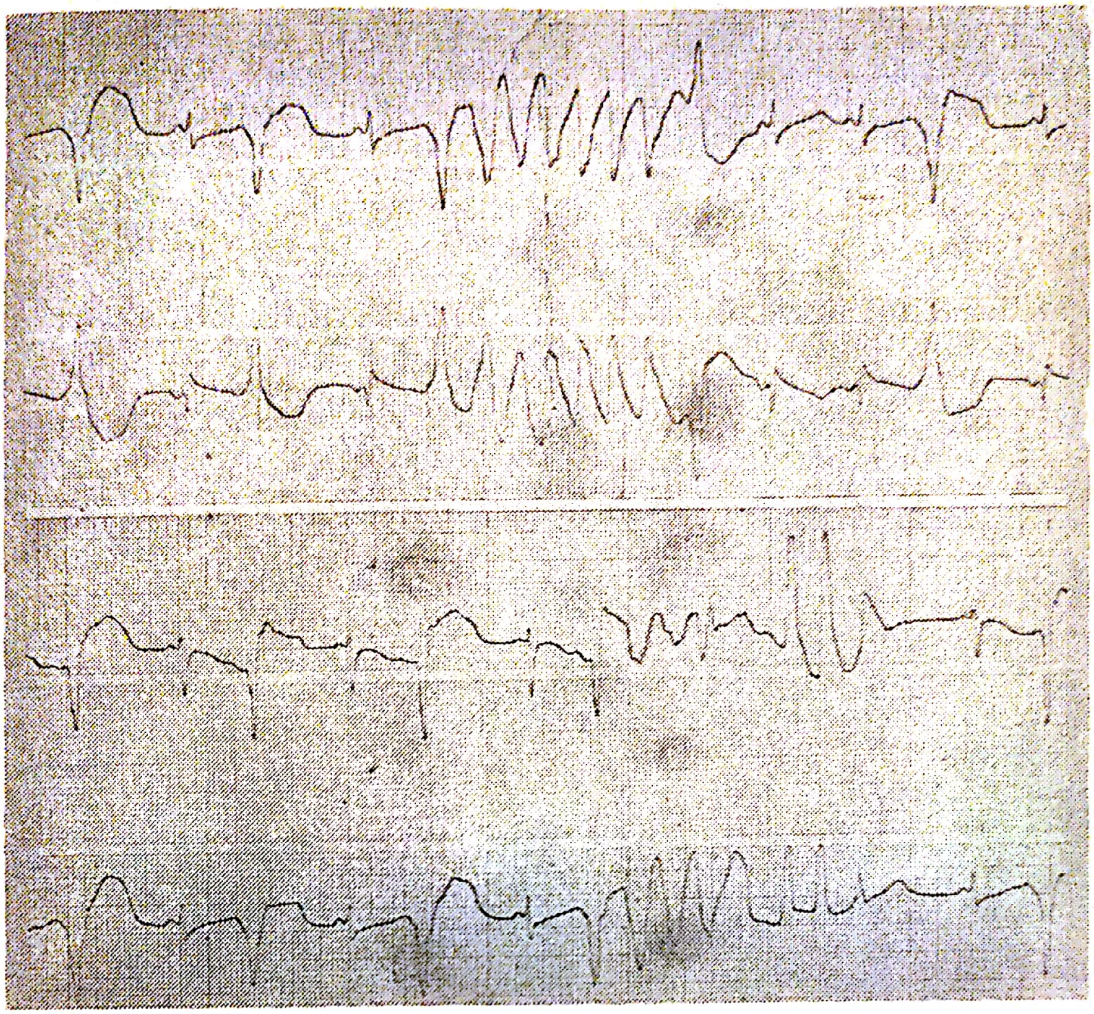


Fig. 4. Lambouri de tahicardie ventriculară și supraventriculară pe fond de bigeminism ventricular (V = 25/mm/sec.)

(fig. 7) și/sau propranolol. Xilina s-a administrat în perfuzie continuă paralelă sau cu ajutorul unui injectomat (seringă automată), imediat după apariția primelor extrasistole, în doze extrem de variabile (între 0,2 și 8 g/24 ore), în funcție de răspunsul cardiac. Cînd administrarea de xilină a cupat pentru prea puțin timp manifestările de hiperexcitabilitate miocardică (sub perfuzie continuă reapar extrasistole sau lambouri de tahicardie ventriculară), am recurs la propranolol [6], în doze unice (1 mg), repetate la nevoie, intravenos sau în perfuzie continuă împreună cu xilina. Dozele de propranolol au variat între 5 și 20 mg/24 ore. Dar xilina ni se pare a fi cea mai indicată în aceste cazuri [6, 7], mai ales că administrarea de propranolol este contraindicată de apariția manifestărilor de insuficiență cardiacă și de apariția frecventă, la aceste intoxicații, a edemului pulmonar acut. Formele grave de tulburări de ritm cardiac ca tahicardia paroxistică ventriculară și fibrilația ventriculară, dacă nu răspund prompt la drogurile antiaritmice, trebuie rezolvate urgent prin cardioversie sau defibrilare electrică, sub protecție de

Scanned with OKEN Scanner

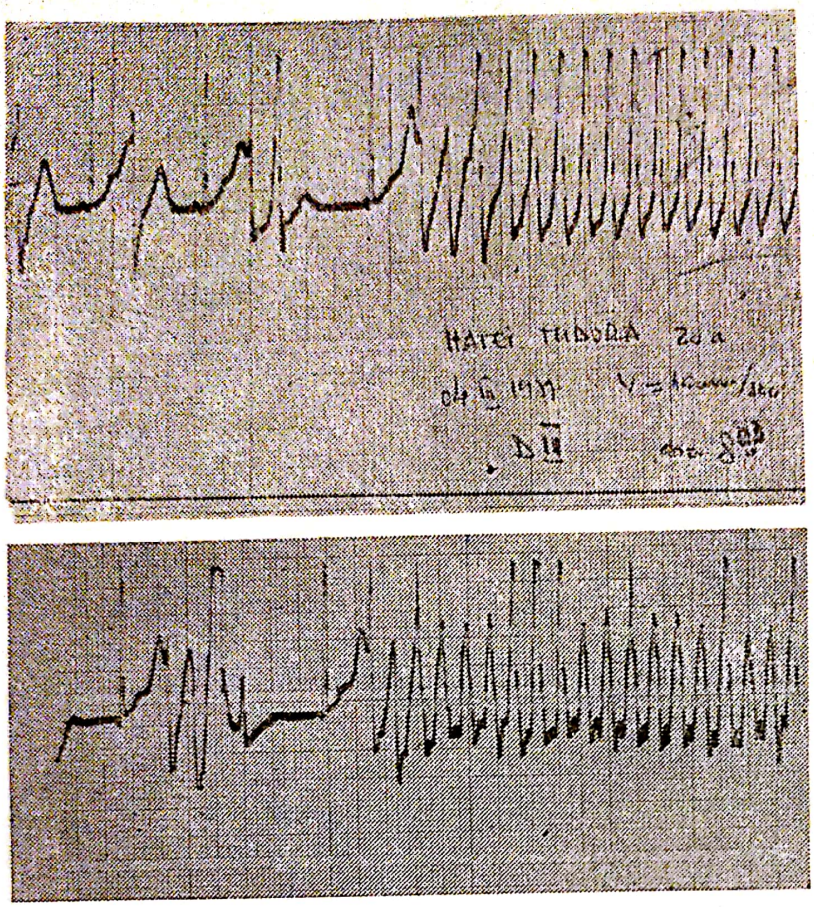


Fig. 5. Tahicardie paroxistică ventriculară cu focar de excitație migrator (V = 10 mm/sec.)

xilină administrată continuu. Au fost cazuri la care simpla flagelație precordială a redus fibrilația ventriculară, motiv pentru care recomandăm executarea acestei manevre înainte de a aplica defibrilarea electrică.

Miocardul, astfel afectat de compușii organofosforici, este foarte sensibil la hipoxie, tulburările de excitabilitate putînd fi cauzate de aceasta [5] ; de aceea acordăm o mare atenție operației de oxigenare a bolnavilor, administrînd oxigen pe sondă nazală și, de cîte ori este nevoie, apelăm la instituirea protezării respiratorii, manevre care pot suprima unele tulburări de ritm.

Probleme deosebite pun bolnavii care prezintă tulburări de ritm prin creșterea excitabilității miocardice, concomitent cu semne de insuficiență cardiacă (edem pulmonar acut neinfluențat de atropină, presiune venoasă centrală crescută, hipotensiune arterială). Aici administrarea de digitalice crește riscul de apariție a unor forme grave de tulburare de ritm prin mărirea excitabilității ventriculare ; conduita este aceea de abținere de la tonice cardiace digitalice, iar în caz de administrare, tatonarea dozelor și supravegherea efectelor sau dacă se poate, administrarea de glucagon [3].

Altă tulburare de excitabilitate, mai rar întîlnită, este apariția bradicardiei progresive, rezistentă la atropină (observație făcută pe un caz la care am administrat 670 mg atropină/24 ore, fără ca alura ventriculară să depășească 100/min), ce evoluează de obicei fatal. Se poate

Scanned with OKEN Scanner

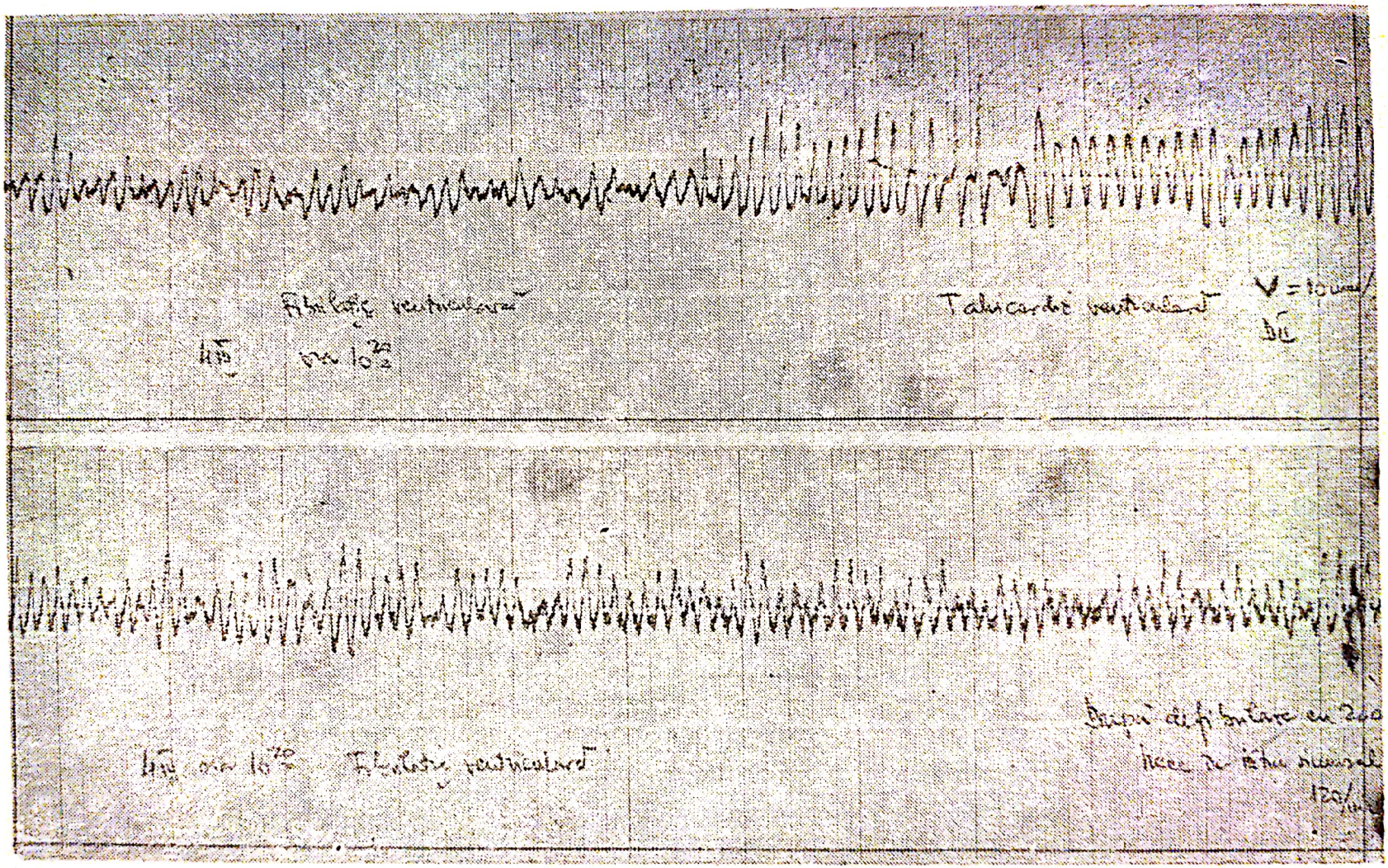


Fig. 6. Fibrilație ventriculară ce trece spontan în tahicardie ventriculară, apoi reintră în fibrilație ventriculară care cedează la defibrilare electrică

încerca administrarea de betastimulante (Isuprel) sau aplicarea stimulării electrice endocavitare (în Sectorul de toxicologie clinică a Spitalului de urgență, stimularea electrică endocavitară s-a aplicat la un număr de 3 cazuri, cu succes). Folosirea de beta-stimulante prezintă riscul inducerii tulburărilor de ritm majore (fibrilație ventriculară). Riscul minim este conferit de Dopamină, care este și inotrop-pozitivă.

În intoxicațiile acute cu compuși organo-fosforici am remarcat și tulburări de conducere, al căror mecanism este probabil tot prin acțiune directă a toxicului asupra țesutului specializat. Aceste tulburări apar mai rar și merg de la blocuri intraatriale, pînă la disociații atrio-ventriculare, complete, cel mai frecvent apărînd blocuri intraventriculare. Caracterul comun al tulburărilor de conducere este instabilitatea în timp (blocuri tranzitorii). Administrarea de xilină în cazul coexistenței de tulburări de excitabilitate nu este contraindicată [6].

Avînd în vedere incidența tot mai mare a fenomenelor cardiace citate, la intoxicațiile cu compuși organo-fosforici, credem că este bine ca toate intoxicațiile de acest fel, diagnosticate, să fie monitorizate cardiac de la început și pînă la normalizarea pseudocolinesterazei plasmatice. De aceea recomandăm internarea lor în servicii de supraveghere intensivă, dotate cu aparatură de monitorizare și terapie adecvată (monitoare electronice, defibrilatoare electrice, aparatură de protezare respiratorie). La apariția primelor extrasistole, recomandăm

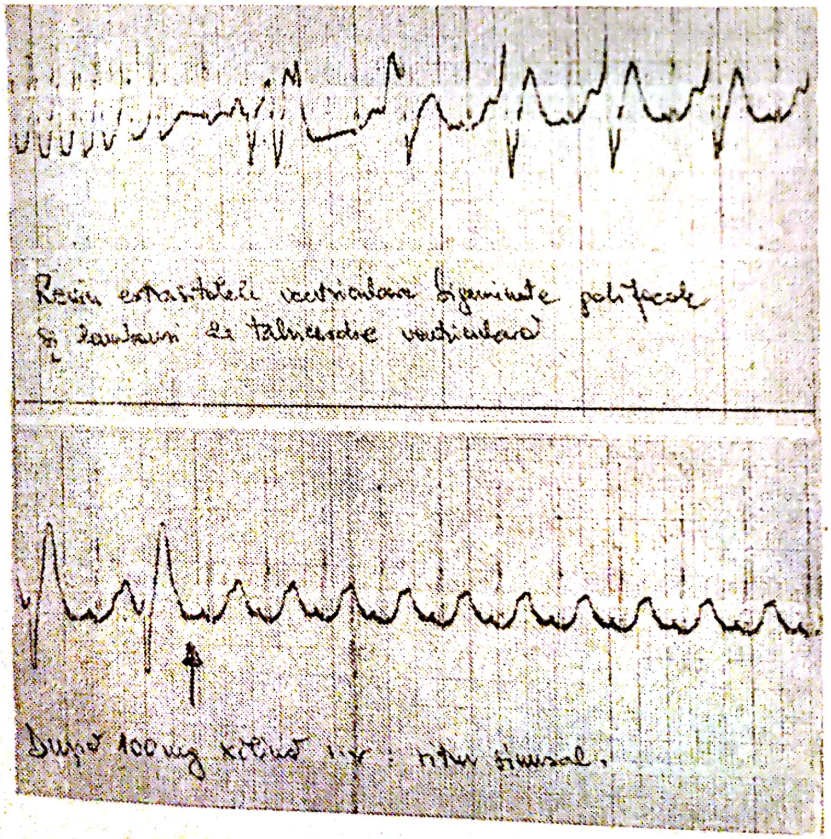


Fig. 7. Tulburările de excitabilitate ventriculară dispar la administrarea intravenoasă de xilină

Scanned with OKEN Scanner

instituirea unei perfuzii continue cu xilină, al cărei ritm de administrare va fi reglat în funcţie de răspunsul cardiac şi numai dacă la acest tratament nu se obţine suprimarea tulburărilor de excitabilitate, se începe administrarea de propranolol i.v., în doze fracţionate sau perfuzie continuă, fără însă a se întrerupe administrarea de xilină [7].

De asemenea, apreciem că este necesar să se acorde o atenţie deosebită oxigenării bolnavului, la apariţia tulburărilor de ritm administrînd oxigen pe sondă nazală şi, la nevoie, instituind ventilaţia mecanică (chiar cu preţul curarizării bolnavului), sensibilitatea miocardului astfel afectat, fiind deosebit de mare [5].

Ca un tratament adjuvant preţios considerăm administrarea de magneziu în perfuzie, mai ales la bolnavii care nu primesc alimentaţie orală normală [4].

Dacă apar tulburări de excitabilitate grave (tahicardie sau fibrilaţie ventriculară) care nu cedează imediat la tratament medicamentos antiaritmic, se recomandă cardioversia sau defibrilarea electrică, fără temporizare, de unde necesitatea instalării gata de funcţiune a unui astfel de aparat. Se indică ca înainte de aplicarea tratamentului electric, să se percuteze de cîteva ori regiunea precordială, fără însă a se insista ; uneori se poate obţine astfel reluarea ritmului sinusal normal.

Cu toate măsurile complexe ce se iau, mortalitatea prin tulburări de ritm cardiac în intoxicaţiile acute cu compuşi organo-fosforici rămîne decepţionant de mare. Poate folosirea în cazuistica respectivă a stimulării electrice endocavitare să amelioreze prognosticul lor în viitor.

Cu toate aceste măsuri sînt cazuri cînd tulburările de excitabilitate miocardică nu pot fi stăpînite, pacientul decedînd în fibrilaţie ventriculară şi stop cardiac ireversibil.

În asemenea situaţii este indicată electrostimularea endocavitară [2], care permite administrarea de antiaritmice în doze mari şi reuşeşte uneori să rezolve problema.

Am aplicat electrostimularea endocavitară la trei cazuri la care numai drogurile antiaritmice nu suprimau manifestările grave ale creşterii excitabilităţii miocardice (repetate fibrilaţii ventriculare). Cateterul de stimulare a fost introdus prin vena bazilică sau jugulară internă. S-a poziţionat prin electrocardiografie endocavitară (apariţia undei P indică plasarea cateterului în atriul drept) şi prin control radiologic. Administrarea de xilină şi propranolol sau alt beta-blocant nu s-a întrerupt. La început s-a aplicat stimulare cu frecvenţe crescute (100-120/mn), apoi s-a scăzut frecvenţa la 80-90/mn, cu voltaj între 2-4 v. În continuare dozele de antiaritmice s-au micşorat prin tatonare progresiv, pînă la suprimarea acestora, apoi, tot prin tatonare, s-a suprimat electrostimularea.

Pentru exemplificare expunem un caz în care electrostimularea a fost aplicată cu succes : bolnavă de 38 ani, intoxicată voluntar cu Malathion, după o evoluţie de 8 zile aparent favorabilă, în care timp pseudocolinesteraza plasmatică a crescut de la 0,4 la 2,6 u/ml, face un stop cardiorespirator care este resuscitat în timp util. Apoi trece prin toate tipurile posibile de tahiaritmii atriale şi ventriculare [2], inclusiv prin fibrilaţii ventriculare repetate. Timp de 4 zile tulburările cardiace sînt stăpînite prin adminis-

Scanned with OKEN Scanner

trarea continuă de xilină și propranolol. În a 12-a zi de evoluție se aplică electrostimularea endocavitară prin cateter bipolar Vigon, introdus prin vena bazilică, cu 4 v și frecvența de 90-100 mn. Se continuă administrarea de xilină și propranolol neîntrerupt, la apariția de tahiaritmii sub stimulare crescîndu-se episodic dozele (concomitent în aceste situații s-a crescut și ritmul stimulării pentru a se inhiba focarele ectopice).

Electrostimularea a fost aplicată 96 de ore, în care timp s-a suprimat progresiv administrarea de antiaritmice, apoi s-a întrerupt stimularea, cordul reluîndu-și ritmul sinusal spontan normal. Din nefericire, bolnava a decedat după alte 7 zile prin septicemie și embolii septice cerebrale, dar ea nu mai prezentase tulburări de excitabilitate miocardică.

Este recomandabil poate, în viitor, ca la aceste cazuri, de la apariția primelor tulburări de excitabilitate miocardică să se monteze un cateter de stimulare electrică endocavitară care să se lase pe loc în așteptare pentru ca atunci cînd tulburările cardiace nu mai răspund la antiaritmice, să nu se mai piardă timp prețios cu montarea cateterului simultan cu unele manevre majore de reanimare (masaj cardiac extern, defibrilare electrică și ventilație mecanică).

Poate că aplicînd aceste metode complexe se reușește să se scadă mortalitatea produsă de tulburările cardiace la intoxicațiile acute cu pesticide organo-fosforice

BIBLIOGRAFIE

1. BURN, J. H. and WALKER, J. M. : *Anticholinesterases in the heart lung preparation,* J. Physiol. (Lond.), *1954,* 124, 489.
2. BUȘE-EPURE, S., NIȚESCU, P., SUBȚIRICĂ, E., GEORGESCU, D. : *Aplicarea electrostimulării endocavitare în tulburările de excitabilitate miocardică din intoxicațiile cu pesticide organofosforice,* I-ul. Simp. Nat. Toxicol., București, 1978.
3. DRUCKER, M. R., PINDYCK, J., BROWN, R. S., ELWYN, D. H., SHOEMAKER, W. C. : *The interaction of glucagon and glucoze on cardio-respiratory variables in the critically il patient,* Surg., *1974,* 75, 487.
4. DURLACH, J. : *Utilisation pratique du magnesium en thérapeutique,* Gaz. Méd. Franç., *1977,* 84, 22, 2357.
5. GAVRILESCU, S., STREIAN, C., LUCA, C. : *Aritmiile cardiace,* Editura Facla, Timișoara, *1976,* 160.
6. GAVRILESCU, S., CRISTODORESCU, R., STREIAN, C. DRĂGULESCU, I. : *Medicația aparatului cardio-vascular,* Ed. Medicală, București, *1974,* 70.
7. KAR, P. P. and MANN, G. : *Central effect of Lignocaine in organophosphorate convultions,* Pharmacol. Res. Commun., *1972,* 4, 1, 37.
8. KOELLE, G. B. : *Cholinesterase and anticholinesterase agents,* Hand. Exp. Pharmacol., Ed. Springer, Berlin, *1963,* 15, 514.
9. LAWERYS, R. : *Studies on the mechanism of toxicity of the organophosphoric pesticide Triamphos,* Eur. J. Pharmacol., *1971,* 16, *361.*
10. WOLTHUIS, O. L. and MEETER, E. : *Cardiac failure in the rat caused by diisopropylfluorophosphate (DFP),* Eur. J. Pharmac., *1968,* 2, 387.

Scanned with OKEN Scanner

2. TULBURĂRILE TRANSMISIEI NEUROMUSCULARE ÎN INTOXICAȚIILE ACUTE

VALENTIN FLOREA

CADRUL FIZIOPATOLOGIC

Transmiterea stimulului neurogen la mușchiul striat are loc la nivelul unor structuri diferențiate, care constituie joncțiunea neuromusculară. Ca orice sinapsă, aceasta este constituită dintr-o membrană presinaptică (aparținînd butonului terminal al ramificației axonice respective) și o membrană postsinaptică (făcînd parte din fibra musculară), despărțite printr-un spațiu sinaptic. Membrana postsinaptică are o suprafață mult mai mare decît cea presinaptică, datorită unor multiple ondulații, care pătrund relativ adînc înspre sarcoplasmă. Ea prezintă două tipuri de structuri proteice diferențiate : receptorii colinergici (cu densitate maximă în fundul acestor intrînduri, totalizînd un număr de cca 3 x 10^7/ sinapsă) și acetilcolinesterazele (cu densitate maximă la nivelul versanților formați de intrînduri) [7]. Ambele structuri au capacitatea de a interacționa eficace cu cantități de peste 10^4 molecule de acetilcolină. Densitatea lor mare face puțin probabilă scăparea acetilcolinei din spațiul sinaptic, deoarece afinitatea pentru acetilcolină a structurilor respective este deosebit de mare [8].

Acetilcolina, mediatorul chimic al transmisiei neuromusculare, este eliberată din veziculele presinaptice printr-un proces de exocitoză. Ea este sintetizată în terminațiile nervoase din colină și acetil-CoA sub acțiunea enzimei colinacetilază [2]. Sursa majoră de colină este acetilcolina scindată în spațiul sinaptic de către acetilcolinesterază. Recaptarea colinei constituie un proces activ, dependent de resursele energetice neuronale. Menționăm că procesul este inhibat competitiv de hemicolinium și nespecific de către inhibitorii metabolici (DFP, actinomicină, metil-mercur etc.) [17, 20]. La această sursă se adaugă colina alimentară care menține constant turnoverul ei normal. Sursa principală de acetil-CoA este metabolismul glicolitic.

Eliberarea acetilcolinei posedă atît un aspect continuu, realizînd concentrații sinaptice ineficiente pentru depolarizare, cît și unul cuantic, intermitent. Procesul de eliberare cuantică (logaritmică) este, pe de o parte, spontan, iar pe de alta, evocat

Scanned with OKEN Scanner

de către stimulii neurogeni, electrici sau chimici (potasiul). O cuantă de acetilcolină formează cantitatea care eliberată „în bloc", este capabilă să producă o depolarizare miniaturală a membranei postsinaptice (răspunsul cuantic). Aceasta este corespunzătoare unei cantități de 1 000 molecule de acetilcolină, care reprezintă încărcătura unei vezicule presinaptice.

Eliberarea fiecărei cuante de acetilcolină se face pe baza unui influx de 4-5 ioni de calciu, care sînt necesari pentru modificarea polarității negative la locul de exocitoză a veziculei respective. Magneziul inhibă competitiv acest proces, iar toxina botulinică, îl blochează. Potasiul extern crescut potențează eliberarea cuantică joncțională.

Eliberarea de acetilcolină, declanșată de influxul calcic, are un timp de latență de 1 ms. Numărul total de cuante eliberate ajunge la cca 300 000, ceea ce poate duce la apariția depleției, prin stimulare convulsivă tetanică repetitivă. Durata de acțiune a depolarizării miniaturale determinată de o cuantă de acetilcolină este de asemenea scurtă (1 ms), înregistrabilă numai electromiografic. Aceasta nu se datorește scindării rapide a acetilcolinei de către acetilcolinesterază, avînd în vedere faptul că neostigmina nu prelungește acest efect. Pentru a se obține o depolarizare care să cuprindă membrana postsinaptică și să declanșeze contracția trebuie să se realizeze o concentrație semnificativă de acetilcolină. În acest scop este necesară fie eliberarea unui număr mare de cuante evocate neurogen (sau electric, potasic etc.), fie inhibarea persistentă a acetilcolinesterazelor. Cuantele puse în libertate spontan (relativ rar) au rolul de sensibilizare a membranei postsinaptice, prin modificarea nivelului de polarizare în repaus. Cuantele evocate au o frecvență mare și realizează depolarizarea eficace.

Acetilcolina produce depolarizarea mușchiului scheletic, prin creșterea conductanței membranei postsinaptice pentru cationi. Efectul este predominent asupra conductanței față de sodiu (G_{Na}), astfel încît crește marcat raportul G_{Na}/G_K, care devine 1,29 (potențialul-prag de inversare a polarității membranei fiind de —15 mV).

Avînd în vedere mecanismul ionic al polarității membranelor excitabile [7, 14], fluxurile sodiului și potasiului beneficiază de canale transmembranare separate [8], canalele de sodiu fiind în mod particular sensibile la acțiunea substanțelor stabilizatoare de membrană (anestezicele locale, magneziul) [7]. Activarea receptorilor specifici colinergici determină un influx sodic net. La nivel muscular nu par a exista receptori colinergici muscarinici și nicotinici separați, deoarece atît curarele, cît și atropina nu blochează complet acțiunea agenților specifici (nicotina și muscarina) la acest nivel.

Ionii bivalenți (Ca^{++}, Mg^{++}), absorbindu-se sub formă hidratată la nivelul membranelor excitabile — chiar în dreptul acestor canale ionice ale sodiului (teoria dublului strat Helmholtz) [14] — reduc variația G_{Na}, astfel încît acetilcolina și celelalte substanțe colino-mimetice vor determina un raport G_{Na}/G_K de numai 0,6. Efectul este atins la nivel joncțional doar la concentrații toxice de ioni, nefiind utilizabil în clinică [7].

Scanned with OKEN Scanner

MECANISMELE AFECTĂRII TRANSMISIEI NEURO-MUSCULARE

Substanţele chimice pot interfera cu procesele prezentate mai sus la toate nivelurile sintezei, eliberării şi acţiunii specifice a acetilcolinei.

Schematizînd acţiunea principalelor substanţe care afectează transmisia neuro-musculară (fig. 8) se poate afirma că ele acţionează printr-o serie de mecanisme (tabelul nr. 1).

Din cele expuse mai sus rezultă faptul că diferite substanţe toxice pot acţiona, prin multiple mecanisme, asupra transmisiei neuro-musculare ; de exemplu, unele din ele îşi fac simţită prezenţa prin mecanisme specifice, unice. Rezultatul

Tabelul nr. 1. MECANISMELE ACŢIUNII SUBSTANŢELOR CARE INTERFERĂ CU TRANSMISIA NEURO-MUSCULARĂ

Locul acţiunii	Mecanismul	Substanţele
Transmisia nervoasă	Scăderea vitezei de conducere a stimulului nervos	Acrilamida Antipaludicele Arsenicul Bismutul Emetina Etionamida Izoniazida Nitrofuranilul Aurul Oxidul de etilen Plumbul Sulfura de carbon
Membrana presinaptică	Blocarea competitivă a captării active de colină	Hemicoliniumul
	Blocarea sintezei de acetilcolină	Dinitrofenolul Metalele grele
	Blocarea eliberării de acetilcolină	Toxina botulinică D-tubocurarina Magneziul Metalele grele bivalente (Pb) Antibioticele EDTA
Membrana postsinaptică	Depolarizarea persistentă	Anticolinesterazicele Succinilcolina
	Blocarea competitivă a receptorului	D-tubocurarina Gallamina Pancuroniumul Aloferina
	Desensibilizarea	Succinilcolina Organo-fosforicele
	Inhibiţia necompetitivă	Magneziul Lantanidele Metalele grele Anestezicele locale

Scanned with OKEN Scanner

afectării transmisiei neuromusculare de către aceste substanţe toxice este producerea sindromului pseudo-miastenic [7].

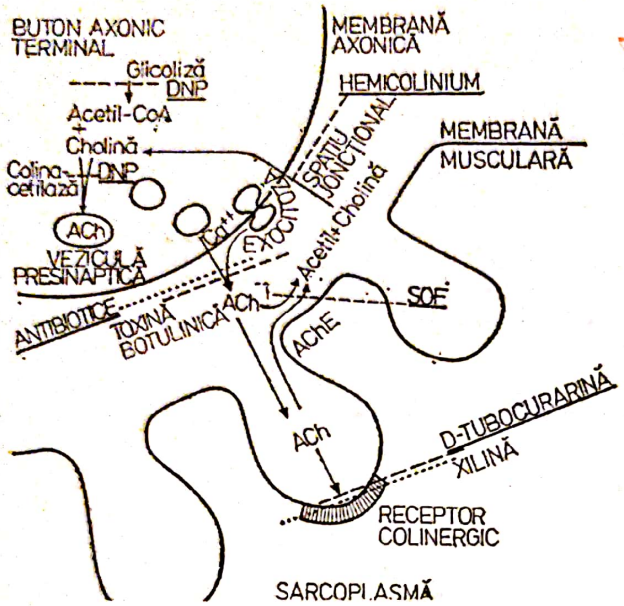


Fig. 8. Locul de acţiune al principalelor substanţe care afectează transmisia neuro-musculară :
ACh — acetilcolină ; AChE — acetilcolinesterază ; SOF — substanţe organo-fosforice ; DNP — dinitrofenol.
Legenda : . . . . . = blocare ;
———— = inhibiţie.

TULBURĂRI ALE TRANSMISIEI NEURO-MUSCULARE ÎN BOTULISM [2]

Toxina botulinică formează tipul reprezentativ de substanţă exogenă care determină blocarea specifică a punerii în libertate de acetilcolină. Atît eliberarea continuă, cît şi cea cuantică, spontană sau evocată, sînt blocate. În plus, se adaugă efecte citotoxice nespecifice (metabolice) şi afectarea indirectă a membranei postsinaptice. Aceasta din urmă constă în scăderea pragului de depolarizare la acetilcolina aplicată topic şi aprofundarea potenţialului de repaus. Toxina botulinică nu are nici un efect direct asupra contractilităţii musculare. Slăbiciunea musculară observată în botulism, prin stimularea electrică directă, se datoreşte efectelor citotocice [6].

Cea mai sensibilă la acţiunea toxinei botulinice este musculatura internă a ochiului şi musculatura striată a faringelui, urmînd în ordine musculatura intercostală. Moartea survine în asfixie.

BLOCUL NEURO-MUSCULAR PRODUS DE DROGURILE RELAXANTE

Divizarea agenţilor relaxanţi în depolarizanţi şi antidepolarizanţi este consecinţa unei simplificări extreme [13], dat fiind faptul că unii agenţi din această clasă posedă efecte presinaptice demonstrate, în special d-tubocurarina şi drogurile corelate [6]. Clasificarea menţionată devine însă utilă clinic şi toxicologic, avînd în vedere posibilităţile de tratament [11].

Agenţii antidepolarizanţi (d-tubocurarina, gallamina, aloferina şi pancuroniul) produc : descreşterea progresivă pînă la anularea amplitudinii potenţialului de acţiune sau a răspunsului mecanic evocat de un stimul supramaximal aplicat nervului la interval de cîteva secunde, epuizarea la aplicarea stimulării tetanice de 30 Hz şi creşterea răspunsului la stimulul electric izolat, faţă de răspunsul iniţial. Blocul neuro-muscular respectiv va fi antagonizat eficient prin administrarea de substanţe anticolinesterazice. Acest tip de antidotism este indirect, avînd ca bază farmacologică aspectul de competiţie, dintre substanţele antidepolarizante şi acetilcolină, asupra receptorului colinergic joncţional. Eficienţa antidotismului citat devine promptă şi completă numai dacă inhibiţia

Scanned with OKEN Scanner

inițială produsă de curare este în jur de 75%-90% din amplitudinea răspunsului mecanic normal. În doze miniaturale efectul agenților antidepolarizanți va fi paradoxal, de creșterea eficienței răspunsului la stimulul evocator [16]. Supradozajul substanțelor relaxante antidepolarizante se însoțesc de obicei de fenomenul de recurarizare rapidă, după administrarea antidotului sau de rezistență față de antidotism.

ALTERAREA TRANSMISIEI NEURO-MUSCULARE DETERMINATĂ DE ANTIBIOTICE

La mai mult de 18 antibiotice testate experimental s-a dovedit capacitatea lor de a genera efecte blocante neuro-musculare [13]. După cum se știe, aceste antibiotice aparțin, în general, la 3 grupe : micinele, polimixinele și colistina, tetraciclinele. Supradozarea antibioticelor enumerate determină un sindrom pseudomiastenic sau potențează acțiunea curarelor antidepolarizante. Mecanismul major de acțiune (demonstrat pentru micine) este inhibiția eliberării presinaptice de acetilcolină (probabil interferînd cu mecanismul declanșator al calciului). Experimental și, parțial, clinic, în aceste cazuri, este utilă administrarea de calciu și de bicarbonat. Agenții anticolinesterazici sînt, în mod frecvent, în formele acestea de bloc neuro-muscular, ineficienți.

BLOCUL NEURO-MUSCULAR PRODUS DE VENINURILE ANIMALELOR ACVATICE

Principalele tipuri de animale acvatice care secretă veninuri cu efecte blocant neuro-muscular sînt murenele, Ciquatera și unele specii exotice de heringi, sardele și anchois [5].

Veninul de murene (hemolitic și neurotoxic) determină, de obicei, la unii plonjori submarini, intoxicații letale. Veninul de Ciquatera posedă o puternică activitate anticolinesterazică, neuro-paralitică. Tabloul clinic debutează la 2-4 ore de la ingestie, prin furnicături ale buzelor, stare de rău general, vărsături, colici abdominale, diaree. Treptat apar tulburări neurosenzoriale, mialgii violente, incoordonare motorie, fasciculații și uneori convulsii. Evoluția culminează cu paralizia respiratorie care determină moartea în 2% din cazuri.

Unele forme de moluște, colorate sau fosforescente, care trăiesc în ape sărate, posedă o toxină neuro-paralitică puternică — mytilotoxina. Simptomatologia este polimorfă : senzații de arsură și furnicături faciale, astenie neuro-psihică, transpirații profuze cu senzație de frig, sindrom digestiv și eritematos, la care se adaugă incoordonare motorie cu paralizii de tip periferic predominent oculo-faciale, faringiene și, foarte rar, respiratorii.

Tratamentul specific este identic cu cel al intoxicațiilor cu substanțe pesticide organo-fosforice (vezi capitolul „Tratamentul în intoxicațiile acute cu substanțe organo-fosforice").

TULBURAREA TRANSMISIEI NEURO-MUSCULARE ÎN INTOXICAȚIILE ACUTE CU SUBSTANȚE ORGANO-FOSFORICE

Cele peste 50 000 de substanțe organo-fosforice sintetizate se pot clasifica, din punctul de vedere al structurii chimice, în trei clase princi-

Scanned with OKEN Scanner

pale : alchilpirofosfaţi (tetraetilpirofosfaţii, sulfotetraetilpirofosfaţii) ce posedă caracteristica unei neuro-toxicităţi tardive persistente, alchilfosfaţi şi alchiltiofosfaţi (parationul, malationul, demetonul, fosdrinul etc.) caracterizaţi în special prin efectele colinergice şi neuro-toxice acute, imediate şi fosforamide (OMPA).

Efectele neurotoxice imediate sînt direct corelate cu potenţa antienzimatică a substanţelor organo-fosforice, în contrast cu efectele neurotoxice tardive care nu se corelează cu aceasta [2]. La rîndul lor, efectele antienzimatice se realizează prin fosforilarea ireversibilă a enzimelor ce posedă în centrul activ radicalii -OH (serin-enzimele) sau -SH (cisteinenzimele). Blocarea colinesterazelor (cele mai importante dintre serin-enzime), determină simptomatologia specifică acumulării în exces a acetilcolinei la nivelul receptorilor colinergici centrali şi periferici. Joncţiunea neuro-musculară este locul cel mai important de acţiune, efectele asupra transmisiei neuro-musculare corelîndu-se direct cu toxicitatea acestor substanţe [4]. Evaluarea experimentală a toxicităţii substanţelor organo-fosforice, apreciată prin valoarea dozei letale pentru 50% din animalele de experienţă, are în vedere faptul că mecanismul principal al morţii este stopul respirator, ca urmare a paraliziei muşchilor respiratori (tabelul nr. 2).

Formaţiunea cea mai sensibilă pe timpul expunerii organismului la substanţe organo-fosforice este joncţiunea neuro-musculară [17]. Nu există o corelaţie satisfăcătoare între valoarea determinată a inhibiţiei colinesterazelor serice şi gradul afectării transmisiei neuro-musculare. Modificări electromiografice pot

Tabelul nr. 2. VALORILE DE 50 ALE UNOR SUBSTANŢE ORGANO-FOSFORICE DETERMINATE LA ŞOARECE, PRIN ADMINISTRARE INTRAPERITONEALĂ SAU SUBCUTANĂ [după Holmstedt]

Substanţa	DL 50
Dietil 4-nitrofenil tionofosfat (Paration)	10-12 mg/kg s.c.
Diizopropil fluorofosfat (DEP)	4 mg/kg i.p.
Tetraetilpirofosfat (TEPP)	0,7 mg/kg i.p.
Dietil-4-nitrofenilfosfat (Paraoxon)	0,6-0,8 mg/kg s.c.
Izopropil metil-fosfonofluoridat (Sarin)	0,42 mg/kg i.p.
Metilfluorofosforilcolina (Vx)	0,1 mg/kg i.p.

apare prin expunerea la doze mici de substanţe organo-fosforice, doze care nu produc o modificare semnificativă a colinesterazelor serice [9]. Aceasta se poate explica prin faptul că ritmul inhibiţiei colinesterazelor serice este echilibrat de ritmul sintezei hepatice de enzimă. În schimb, la nivelul membranei postsinaptice, refacerea activităţii acetilcolinesterazice este extrem de lentă. Reducerea activităţii acetilcolinesterazei sinaptice, cu o proporţie mai mică de 40—50%, nu are nici o expresie clinică alarmantă. Electromiografic se înregistrează apariţia activităţii repetitive la stimulul evocator. La o inhibiţie de cca 50% a activităţii acetilcolinesterazelor membranare se constată clinic apariţia de fasciculaţii, în special ale muşchilor linguali şi, ulterior, ale pectoralilor. Aceste fenomene se produc datorită faptului că numărul de cuante de acetil-

Scanned with OKEN Scanner

colină eliberate în spațiul sinaptic sînt mult mai lent scindate de către enzimele restante, neinhibate, făcînd astfel să persiste concentrații suficiente, care să mențină polaritatea membranei la nivelul pragului de depolarizare spontană.

În cazul unor doze mai ridicate de substanțe organo-fosforice, blocarea activității acetilcolinesterazice depășește proporția de 50%. Ca urmare, concentrația de acetilcolină din spațiul sinaptic devine atît de ridicată, încît membrana postsinaptică se menține depolarizată (dispare activitatea repetitivă). În aceste condiții transmisia neuro-musculară este blocată. Nu toate sinapsele devin blocate simultan, afectarea lor avînd un caracter cumulativ, paralel cu doza de toxic resorbită.

Persistența blocului neuro-muscular cu caracter depolarizant determină treptat, la nivelul biofazei receptorilor colinergici respectivi, perturbări ionice majore, perturbări metabolice severe și afectarea structurii propriu-zise a membranei postsinaptice. Ca urmare, se dezvoltă progresiv un bloc antidepolarizant prin desensibilizarea membranei postsinaptice față de acțiunea acetilcolinei.

Electromiografia constituie o metodă paraclinică deosebit de valoroasă pentru caracterizarea tipului și stadiului blocului neuro-muscular produs de substanțele organo-fosforice. Astfel, în terapia de recuperare a bolnavilor intoxicați cu pesticide organo-fosforice, apariția activității repetitive semnifică începutul reabilitării funcționale a joncțiunii neuro-musculare, perioadă care poate fi complet determinată odată cu dispariția acestor semne electrofiziologice.

Mijloacele farmacologice de influențare a afectării transmisiei neuromusculare constau în :

— administrarea de antidoți reactivatori de colinesterază, la doze maxime, pînă la apariția activității electromiografice repetitive, urmînd apoi scăderea treptată a dozajului acestora ;

— administrarea de agenți antidepolarizanți (curare), sub ventilație mecanică, pînă la reabilitarea respiratorie funcțională, testată prin volumetrie expiratorie (ventilație alveolară calculată, de peste 3,5-5 L/min.). Dintre curare se vor prefera gallamina (care are și efect parasimpaticolitic periferic) sau pancuroniumul (Pavulonul), evitînd, dacă este posibil, d-tubocurarinele (din cauza efectelor histamino-eliberatoare și ganglioplegice). Se contraindică curarele depolarizante (succinilcolina și decametoniul) ;

— administrarea de săruri de magneziu, în perfuzie repolarizantă (glucoză 10% cu insulină 20 u/L și magneziu 34-60 mEq/l) [3], pentru a inhiba eliberarea de acetilcolină ;

— asocierea, în perfuzie, a anestezicelor locale (lidocaină), la un ritm de întreținere de 1 mg/min, ca agent stabilizator de membrană [16] ;

— sedarea de fond cu diazepam pentru reducerea frecvenței stimulilor neurogeni.

TULBURAREA TRANSMISIEI NEURO-MUSCULARE ÎN INTOXICAȚIILE ACUTE SAU CRONICE CU DERIVAȚI AI PLUMBULUI [5, 18, 19]

La acești intoxicați forța contracției evocate scade semnificativ, fără a se micșora răspunsul muscular la stimularea directă. Concomitent crește timpul de latență între stimularea indirectă și inițierea răspunsului contractil (normal 2 m/sec). Efec-

Scanned with OKEN Scanner

tul asupra transmisiei sinaptice este doză- şi timp-dependent. Răspunsul la acetilcolină sau acetil-beta-metilcolină aplicate direct nu va fi afectat de plumb. Aceste date demonstrează faptul că plumbul nu acţionează în mod semnificativ asupra receptorilor colinergici ai membranei postsinaptice şi implică concluzia mecanismului presinaptic de acţiune. Studiile experimentale confirmă polimorfismul acţiunii respective. Efectul principal şi precoce constă în scăderea eliberării presinaptice a acetilcolinei, fenomen de interferenţă cu acţiunea declanşatoare a calciului în procesul transmisiei neuro-musculare. Efectul este doză-dependent şi poate căpăta în timp un aspect cumulativ. La aceasta se adaugă scăderea vitezei de conducere prin fibrele nervoase presinaptice (efect, de asemenea, precoce şi doză-dependent) şi procesul progresiv de demielinizare a nervilor periferici (efect tardiv timp-dependent).

Ca şi în cazul altor tipuri de afectare presinaptică a transmisiei neuro-musculare (expunerea cronică la doze infinitezimale de toxină botulinică) [2] se produc, progresiv, efecte trofice semnificative. Aceste efecte cumulative se traduc clinic prin slăbiciune musculară, mialgii, parestezii, ataxie şi paraplegie. Simptomatologia neuro-musculară şi encefalopatia saturnină devin predominente în cazul în care bolnavul este recuperat din faza acută şi nu a dezvoltat insuficienţa renală acută.

Tratamentul de fond constă în administrarea de chelator (EDTA) prin perfuzie glucozată, în cure de cîte 5 zile, a 1 g/zi.

Tratamentul specific chelator poate fi potenţat de administrarea zilnică de calciu şi perfuzie repolarizantă (glucoză-insulină-potasiu). Dieta trebuie să evite deficienţa în colină.

BIBLIOGRAFIE

1. BREMNER, I.: *Heavy metals toxicities,* Quarterly Rev. Biophys., *1974,* 7, 1, 75.
2. DRACHMAN, D. B.: *Effect of botulinium toxin on speed of skeletal muscle contraction,* Am. J. Physiol., *1971,* 216, 1453.
3. DURLACH, J.: *Utilization pratique du magnésium en thérapetique,* Gaz. Med. Franc., *1977,* 84, 22, 2357.
4. FOURNIER, E.: *Chemical classification of certain organophosphate pesticides in man and a discussion of their retarded toxicity,* Eur. J. Toxicol., *1971,* 4, 9, 416.
5. PRÉJAVILLE, J. P., CHRISTOFOROV, B., BISMUTH, C., PEBAY-PEYROULA, F., BOURDON, R., NICAISE, A. M. et POLLET, J.: *Toxicologie clinique et analytique,* Ed. Flammarion Med. Sci., Paris, *1971.*
6. GILL, D. M.: *Protein toxins that act with in cells,* Bull. Inst. Pasteur, *1976,* 74, 65.
7. HANQUET, M.: *Manuel d'anésthesie,* Masson & Cie, Paris, *1974.*
8. KRNJEVIC, K.: *Chemical nature of synaptic transmission in vertebrates,* Physiol. Rev., *1974,* 54, 2, 419.
9. LAGER, K. W., ROBERTS, D. V., WILSON, A.: *Neuromuscular function in pesticide workers,* Brit. J. Industr. Med., *1970,* 27, 373.
10. LAYANAIRE, M. C. et SIEGEL, M.: *Le Suxaméthonium,* Anesth. Anal. Réan., *1976,* 33, 1, 11.
11. LEE, J. A., ATKINSON, R. S.: *A synopsis of anaesthesia,* Ed. John Wright & Sons Ltd., Bristol, *1973,* 284.
12. LOWNDES, H.: *The effects of Lidocaine on twich potentiation and repetitive neural activity produced by soman and neostigmine,* Can. J. Physiol. Pharmacol., *1971,* 49, 464.

Scanned with OKEN Scanner

13. NEIGH, L. J.: *Neuromuscular blockade*, Surg. Clin. North. Am., *1975*, 55, 4, 837.
14. OLINER, F. F. and KIM, H. S.: *Role of ionic adsorbtion in the excitable membrane*, J. Theor. Biol., *1976*, 61, 113.
15. OTTEVANGER, F. C.: *La fonction neuromusculaire chez des personnes exposées aux plaquette de résine à dichlorvos; Interêt de l'electromyographie*, Eur. J. Toxicol., *1975*, 8, 3, 192.
16. SCHUH, F. T.: *A paradoxal action of minute doses of nondepolarizing muscle relaxants in anaesthetized man*, Der Anaesth., *1975*, 24, 6, 273.
17. SHRIVASTAV, B. B., BRODWICK, M. S., NARAHASHI, T.: *Methyl mercury-Effects on electrical properties of squid axon membrane*, Life. Sci., *1976*, 18, 1077.
18. SILBERGELD, K. E., FALES, J. T., GOLDBERG, A. M.: Lead — *Evidence for a junctional effect on neuromuscular function*, Nature (London), *1974*, 247, 49.
19. SILBERGELD, E. K., FALES, J. T., GOLDBERG, A. M.: *The effects of inorganic lead on the neuromuscular Junction*, Neuropharmacol., *1974*, 13, 795.
20. VERITY, M. A., JANN-BROWN, W., CHEUNG, M.: *Organic mercurial encephalopathy: „in vivo" and „in vitro" effects of methyl mercury on synaptosomal respiration*, J. Neurochem., *1975*, 25, 759.

Scanned with OKEN Scanner

3. PULMONUL DE ȘOC ÎN INTOXICAȚIILE ACUTE

NICULAE SITCAI

Termenii generici „pulmonul de șoc", „hipoxemia refractară" și „edemul pulmonar acut lezional" desemnează sindroame clinice de etiologie diversă, avînd același substrat morfo-patologic și caracteristici fizio-patologice comune.

În intoxicațiile acute, noțiunea de „pulmon de șoc" reflectă un sindrom de hipoxemie refractară la mijloacele curente de reechilibrare respiratorie, determinat de producerea și dezvoltarea unui edem interstițial pulmonar acut lezional, nehemodinamic. Prognosticul sindromului este foarte grav, el înscriindu-se printre entitățile clinice cu cea mai înaltă cotă de mortalitate.

Determinările anatomo-patologice motivează terminologia folosită de. școala franceză [9, 10, 12, 15] „edem pulmonar acut lezional" sau „edem pulmonar acut nehemodinamic".

La examenul macroscopic al pulmonilor frapează aspectul lor destins, saturat cu lichid, care efectiv transsudează la suprafața pleurei. Pulmonii cîntăresc în această condiție pînă la 2000 g. Focare hemoragice pot fi observate la suprafața pleurelor, acestea difuzînd profund în parenhimul pulmonar. În cazurile cu evoluție prelungită se pot observa focare de condensare de tip pneumonic, în fază de hepatizație cenușie.

Examenul microscopic evidențiază aspectul dominant de edem interstițial, deformant asupra structurii parenchimului. La acesta se adaugă și un oarecare proces de edem intra-alveolar. În cazurile cu evoluție prelungită se pot observa focare bronho-pneumonice și membrane hialine [23]. Amploarea dezvoltării acestora este corelată cu durata evoluției clinice. De asemenea, un rol important pe această linie îl au fenomenele de fibroză interstițială și infiltratul fibroblastic. Sub membranele hialine se remarcă celulele epiteliale alveolare degenerate. Microatelectazia diseminată este un fenomen constant. Concomitent se găsesc multiple trombo-embolii constituite din agregate plachetare, fibrinoase și eritrocitare. Ele au drept consecință evidentă multiple infarcte pulmonare mici, diseminate.

Se observă de asemenea hemoragii perialveolare și interstițiale.

Scanned with OKEN Scanner

La microscopia electronică se relevă o serie de modificări caracteristice: citoliză cu toate gradele evolutive, afectînd primar celulele epiteliale alveolare, respectiv pneumocitele de tip I (membranare). Acestea se detaşează în alveole. Concomitent, pneumocitele de tip II (granulare) se hipertrofiază şi suferă un proces caracteristic de hiperplazie. Procesul este corelabil cu durata evoluţiei clinice. Septurile alveolare sînt alterate structural, se plicaturează. Apare evidentă distrugerea endoteliului pulmonar şi a membranei sale bazale. În acelaşi timp, se observă distrugerea bazalei endoteliului capilar. Celulele endoteliale capilare sînt parţial lizate, iar altele dovedesc alterarea organitelor lor celulare. Apar diluarea substanţei fundamentale interstiţiale şi reacţia inflamatorie nespecifică cu infiltrat leucocitar şi cu tendinţă de scleroză şi granulaţie interstiţială.

Din punct de vedere *etio-patogenic,* agenţii determinanţi ai acestui sindrom pot fi clasificaţi în trei grupe :

1. Toxicele care produc frecvent sindromul: acizii şi bazele caustice (pe cale inhalatorie sau prin regurgitare cu inhalare), esenţele de petrol şi gazele utilitare, halogenii, paraquatul şi diquatul, terebentina, terpenele, tetraclorura de carbon.

2. Toxicele care provoacă rar sindromul: benzenul, cetonele, clorura de metilen, clorura de vinil, clorura de zinc, citratul, pesticidele organoclorurate, cianurile, decalina, hidrocarburile aciclice nesaturate, pesticidele organo-fosforice, toluenul.

3. Factorii care produc sindromul prin mecanisme complexe: oxidul de carbon, heroina şi oxigenul pur.

Mecanismele fizio-patologice esenţiale de producere a sindromului pulmonar „de şoc" sînt:

a) Efectul lezional cito-toxic direct (acizii sau bazele caustice, eliberatorii de radicali acizi halogenaţi, eliberatorii de radicali activi etc.) [12, 18, 23].

b) Enzimopatia polimorfă indusă (activarea proteazelor, oxidazelor).

c) Hipoperfuzia pulmonară (hipercatecolaminemia, vasoconstricţia, depresia cardiacă) [23].

d) Scăderea bruscă a osmolarităţii plasmatice (perfuziile masive cu soluţii cristaloide în scopul forţării diurezei).

e) Alterarea integrităţii endoteliului capilar pulmonar.

Factorii fizio-patologici favorizanţi sînt:

a) Factorii de supraîncărcare lichidiană (insuficienţa renală, cardiopatiile, erorile terapeutice).

b) Factorii de afectare lezională (bronhopneumonia, atelectaziile etc.).

Din punctul de vedere al determinismului fizio-patologic, intoxicaţiile acute pot determina edemul pulmonar acut lezional (toxic) prin :

— mecanismele generale prezentate mai sus (gaze şi vapori caustici) ;

— mecanismele particulare (paraquatul şi diquatul, heroina, oxigenul pur şi oxidul de carbon).

Edemul pulmonar acut prin inhalaţie de gaze şi vapori toxici este din ce în ce mai frecvent. Dezvoltarea industriei de mase plastice şi comercializarea acestora fac ca agenţii toxici de piroliză, clorul, clorura de metil, acidul cianhidric, acidul fluorhidric şi alte toxice să devină un real pericol. La acestea se pot asocia produşi de ardere a gră-

Scanned with OKEN Scanner

similor, acroleina, oxidul de carbon etc.

Concentraţia produşilor de piroliză în fumurile industriale, dar mai ales în incendiile „moderne", atinge niveluri letale [18]. Cel mai simplu polimer, polietilena, eliberează prin combustie aproape 700 substanţe hidrocarbonate, dintre care cîteva policiclice foarte toxice. Chiar plasticul cel mai stabil, teflonul (politetracloretilen), la 600°C pune în libertate cca 230 m^3 de gaze toxice.

Inhalarea acestor toxici creşte datorită polipneei şi a creşterii ventilaţiei prin poluarea cu CO şi CO_2.

La substanţele organice respective se pot adăuga metaloizi toxici [21], cum sînt : cadmiul, arsenul, agenţi „agresivi" care au în primul moment efect sufocant.

Agenţii sufocanţi tipici sînt clorul gazos şi fosgenul (COCl) [19], ultimul eliberînd, printr-o reacţie foarte rapidă de hidroliză, clorul.

Efectul sufocant este cvasi-instantaneu (în medie durează 3 minute), fiind dominant un reflex nociceptiv ce poate culmina cu laringo-spasm sau bronho-spasm. În geneza senzaţiei de sufocare edemul nu are aproape nici un rol. La concentraţii mari moartea se poate produce prin apnee reflexă prelungită. Concentraţiile letale ale unora dintre substanţele cu efecte lezionale (de exemplu a HCl), în stare de vapori sau de aerosoli, sînt foarte apropiate între ele [7].

În caz de supravieţuire, după scoaterea bolnavului din mediul poluant, are loc o perioadă de ameliorare respiratorie, cînd apar, se dezvoltă şi progresează efectele lezionale propriu-zise ale acestor agenţi. Menţionăm că efectele produse sînt dominate de acţiunea caustică şi corozivă a gazelor sufocante asupra epiteliilor traheo-bronşice şi alveolare. În tabelul nr. 3 sînt prezentate principalele substanţe chimice cu acţiune caustică-corozivă susceptibile de a produce edemul pulmonar acut toxic [12]. Boala apare rapid, debutul instalîndu-se practic imediat după apariţia reflexelor nociceptive iniţiale. Manifestarea clinică este însă tardivă (după 6-12 ore).

În determinismul fizio-patologic al afecţiunii participă, în afara efectului citotoxic direct, şi o serie de efecte indirecte : producerea hipoperfuziei pulmonare, a enzimopatiei polimorfe, scăderea sintezei surfactantului pulmonar.

Efectul citotoxic direct este determinat de eliberarea sau acţiunea directă a unor agenţi care fie perturbează metabolismul celular (blocanţii respiratori : oxidul de carbon şi acidul cianhidric), fie interacţionează chimic cu lipidele membranare, alterînd permeabilitatea celulelor endoteliale (radicalii acizi, metaboliţii activi, radicalii liberi). Rezultă astfel leziuni importante atît ale epiteliului alveolar, cît şi ale epiteliului capilar pulmonar.

Hipoperfuzia pulmonară se produce constant în prima fază, de sufocare şi poate să se prelungească mult timp după aceea. Iniţial, hipoperfuzia pulmonară este de etiologie mixtă : neurogenă (reflexe nociceptive locale, centrale sau mixte), constînd în special în spasmul sfincterelor postcapilare pulmonare şi umorală (mediată).

Agenţii umorali susceptibili de a scădea perfuzia pulmonară sînt :

a) hormonii adrenergici : noradrenalina şi adrenalina (efectul alfa), eliberaţi fie ca răspuns la stress, fie ca răspuns la hipoxie, hipercapnie şi acidoză.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 3. SUBSTANȚE TOXICE CU ACȚIUNE LEZIONALĂ PULMONARĂ PE CALE INHALATORIE (după Préjaville, modificat)

Clasa de substanțe	Principalii produși	Efectele dominante	
		Leziuni mucoase	Edem pulmonar
Acizi, acidogeni, baze caustice	Acidul acetic	1	
	Anhidrida acetică	1	
	Acidul bromhidric	2	+
	Acidul clorhidric	2	+
	Acidul iodhidric	2	+
	Acidul clorosulfonic	2	+
	Acidul formic	1	
	Acidul nitric	2	+
	Acidul osmic	2	+
	Acidul fosforic	2	+
	Acidul percloric	2	
	Acidul sulfuros	2	+
	Acidul sulfuric	2	+
	Acidul tricloracetic	2	+
	Acidul tartric	1	
	Anhidrida clorică	2	+
	Anhidrida sulfuroasă	2	+
	Anhidrida sulfurică	2	+
	Bromul, clorul, fluorul, iodul	2	+
	Clorocarbonatul de etil	2	+
	Clorura de acetil	2	+
	Clorura de nitrogen	2	
	Apa oxigenată	2	
	Ozonul	1	
	Triclorura de fosfor	2	
	Trifluorura de bor	2	+
	Vaporii nitroși	2	+ (peste 100 ppm)
	Pentaclorura de fosfor	2	+
	Amoniacul	2	+
Toxine cu acțiune generală, toxice de luptă	Hidrogenul sulfurat		+ (peste 250 ppm)
	Oxidul de carbon		+
	Fosgenul	1	+
	Cadmiul	2	
	Cloropicrina	1	
	Iperita, azotiperita	2	+
Derivați halogenați ai hidrocarburilor alifatice	Bromura de metil	2	+
	Iodura de metil	2	+
	Clorura de metilen	2	+
	Cloroformul	1	+
	Iodoformul	1	
	Bromoformul	1	
	Tetrabromura de carbon	1	
	Monobrometanul	1	
	Dibrometanul	1	
	Tricloretanul	1	
	Tetracloretanul	1	
	Clorura de alil	2	+

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3 — continuare

Clasa de substanţe	Principalii produşi	Efectele dominante	
		Leziuni mucoase	Edem pulmonar
Fenoli	Pirocatecholul	1	
	Resorcinolul	2	
	Hidrochinona	2	
	Pirogalolul	2	
	Pentaclorofenolul	2	+
	Crezolul	1	
	Creozotul	1	
Alcooli	Propanolul	1	
	Butanolul	2	
	Alcoolul amilic	2	
	Alcoolul alilic	2	
	Alcoolul izobutilic	1	
	Etanolul, Metanolul	1	
	Octanolul	1	
	Alcoolul benzilic	1	
	Metiliciclohexanolul	1	
	Alcoolul furfurilic	1	
Monoepoxizi	Oxidul de etilenă	2	+
	Oxidul de propilenă	2	+
	Epoxipropanolul	1	±
	Epoxipropionaldehida	1	+
	Butoxiepoxipropanul	1	+
	Epiclorhidrina	2	+
Diepoxizi	Diepoxibutanul	1	+
	Eterul diglicidic	1	+
Eteri	Metilic, butilic	1	
	Clorometilic	2	+
	Dicloroetilic	2	+
Cetone	Propanona	1	
	Butanona	1	
	Pentanona	1	
	Metilamilcetona	2	
	Metilhexilcetona	2	
	Acetonilacetona	2	
	Ciclohexanona	1	
	Metilciclohexanona	1	
	Izoforona	1	
Esteri organici	Formiatul de metil	2	
	Formiatul de etil	1	
	Formiatul de butil	1	
	Acetatul de metil	2	
	Acetatul de butil	1	
	Acetalul de amil	1	
	Acetatul de izoamil	1	+
	Izobutiraţii	1	
	Monoacetatul de glicerol	2	+
	Diacetatul de glicerol	2	+

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3 — continuare

Clasa de substanţe	Principalii produşi	Efectele dominante	
		Leziuni mucoase	Edem pulmonar
Nitriţi, amine, nitroderivaţi	Nitrometanul	1	
	Nitroetanul	1	
	Nitropropanul	2	+
	Nitrobutanul	1	
	Cloronitrometanul	2	+
	Cloranilina	1	
	Nitrobenzenilul	1	
	Dinitrobenzenul	1	
	Dinitrofenolul	1	
	Dinitrocrezolul	1	
	Nitrotoluenul	1	
	Toluidina	1	
	Trinitrotoluenul	1	
Azide	Diazometanul	2	+
	Nitrozometiluretanul	2	+
Organo-fosforice	Alchilfosfaţii	2	+

Legendă : 1 — efecte congestiv-iritative ; 2 — efecte necrozante.

b) hormonii neadrenergici : prostaglandinele E şi F 2 alfa ;

c) substanţele vasoactive : histamina, serotonina, bradikinina, angiotensina şi ADP-ul, majoritatea eliberate local.

La prelungirea şi agravarea sindromului de hipoperfuzie pulmonară participă fenomenele locale şi generale (care concură la producerea coagulării intravasculare diseminate) cum sînt : acidoza, scăderea fluxului sanguin capilar, eliberarea de acizi graşi liberi, factorul 3 plachetar, tromboplastina tisulară (bogat reprezentată în pulmon), monomerii de fibrină, factorii coagulării activaţi.

Consecinţele acestor perturbări sînt evidente :

— creşte şuntul pulmonar anatomic ;

— se perturbă raportul ventilaţie/perfuzie cu „efect-şunt" ;

— are loc hipoxemie cu hiperventilaţie avînd drept consecinţă hipocapnia, creşterea spaţiului mort şi a ventilaţiei acestuia ;

— se produc tromboze intravasculare pulmonare diseminate cu microhemoragii perifocale.

Enzimopatia polimorfă constă în afectarea simultană a funcţiei unor enzime. Astfel sînt activate şi eliberate în circulaţie un număr de enzime, concomitent cu inhibiţia sau blocarea altora. Enzimele activate prin reacţii catalitice sau eliberate în circulaţie sînt : factorii sistemului kininic şi ai coagulării intrinsece, enzimele lizozomale, unele oxidaze polifuncţionale (sau dehidrogenaze mixte) de tipul xantinoxidazei sau a xantin-dehidrogenazei, adenozin-transferaza etc. S-a putut face o corelaţie directă între

Scanned with OKEN Scanner

gradul activării acestor enzime și gravitatea prognostică a cazurilor.

Enzimele inhibate funcțional sînt enzimele SH-dependente, enzimele membranare dependente de integritatea acestor membrane (ATP-azele membranare și mitocondriale), iar în cazul acidului cianhidric, cît și a oxidului de carbon, enzimele transportului mitocondrial de electroni (citocromul a_3 și citocromul P 450 bogat reprezentat în pulmon).

Cea mai importantă dintre efectele inhibiției metabolice realizate este scăderea marcată a sintezei surfactantului pulmonar, acesta avînd o durată de viață foarte scurtă.

Consecințele perturbării metabolice și a deficitului nutrițional determinat de hipoperfuzie se manifestă prin :

— degenerarea pînă la citoliză și exfoliere a pneumocitelor membranare (turgescență celulară, hernieri și rupturi ale membranei celulare, vacuolizări ale reticulului endoplasmatic, umflare a mitocondriilor, lipofanerază etc.) ;

— hiperplazia pneumocitelor de tip II (granulare), cu alterări structurale evidente (dispariția microvilozităților caracteristice, alterarea granulațiilor, vacuolizarea, pierderea stratificării regulate a lamelelor acestora etc.) ;

— scăderea pînă la dispariție a surfactantului pulmonar cu colaps alveolar, rezultînd microatelectazii diseminate ;

— formarea de „membrane hialine" precedată de exsudarea fibrinoasă în alveole ;

— alterarea celulelor endoteliului capilar cu vacuolizări, disocierea joncțiunilor intercelulare, ceea ce explică *formarea edemului pulmonar*, dominant interstițial, bogat în proteine și lipoproteine ;

— tendința rapidă și progresivă spre evoluție sclerogenă [10].

Tabloul clinic al edemului pulmonar acut lezional produs prin inhalarea de gaze și vapori toxici este nespecific :

— tulburări marcate de conștiență ;

— cianoză, bătăi alare, dispnee progresivă ;

— tahipnee ;

Auscultator se percep raluri subcrepitante (edem interstițial) și crepitante (exsudat alveolar), „wheezing", zone de ventilație neomogenă.

Caracterele clinico-hemodinamice ale edemului pulmonar acut toxic sînt :

— debitele și volumele sanguine sistemice normale sau reduse ;

— debitul sanguin prin capilarele pulmonare scăzute în grad variabil ;

— volumele sanguine pulmonare normale sau mărit (congestie) ;

— presiunea atrială stîngă inferioară cifrei de 12 mm Hg ;

— presiunea pulmonară capilară blocată normală sau scăzută ;

— permeabilitatea capilarelor pulmonare pentru plasmă crescută ;

— șuntul pulmonar net crescut ;

— formarea explozivă a edemului după o perioadă variabilă de latență.

Dintre determinările hemodinamice pulmonare, cea mai importantă din punct de vedere prognostic este valoarea șuntului pulmonar.

Examenul radiologic relevă semne de edem pulmonar interstițial

Scanned with OKEN Scanner

(lărgirea traveelor pulmonare) şi de stază limfatică (îngroşarea spaţiilor peribronşice). Aceste semne apar precoce, înaintea deteriorării clinice alarmante. Ele sînt reunite sub termenul de „stadiul I" al edemului pulmonar toxic. În „stadiul al II-lea" apare îngroşarea liniilor scizurale şi aspectul comun de „pulmon umed". În stadiul al III-lea, terminal, aspectul devine complet voalat datorită supraadăugării explozive a edemului alveolar.

Explorarea funcţională respiratorie este deosebit de greu de efectuat, starea catastrofică a bolnavului impunînd măsuri intensive de reechilibrare respiratorie (ventilaţie mecanică, oxigeno-terapie hiperbară). În cazurile susceptibile pentru studiu, aceste determinări demonstrează următoarele forme de afectare ventilatorie, care se intrică :

— insuficienţă ventilatorie globală restrictivă, prin diminuarea marcată şi progresivă a complianţei pulmonare ;

— insuficienţă ventilatorie obstructivă cu afectarea predominentă a căilor aeriene mici (edem şi exsudat bronşiolar, spasm bronşic) ;

— insuficienţă ventilatorie de distribuţie (alterarea inegală a constantelor de timp) ;

— insuficienţă respiratorie prin şunt pulmonar crescut, corelată direct cu gravitatea afectării leziunale ;

— insuficienţă respiratorie de difuziune, datorată edemului interstiţial.

În tabelul nr. 4 sînt precizate principalele determinări clinice şi paraclinice utile pentru aprecierea evoluţiei şi gravităţii sindromului de „pulmon de şoc" în intoxicaţiile acute.

Măsurătorile gazometrice şi calculul şuntului pulmonar au o mare importanţă teoretică şi practică, permiţînd să se evalueze :

Tabelul nr. 4. PRINCIPALELE DETERMINĂRI CLINICE ŞI PARACLINICE ÎN EDEMUL PULMONAR ACUT LEZIONAL

Determinări generale	Determinări respiratorii
Examenul clinic pulmonar	— Oxigenarea :
Radiografia pulmonară	PaO_2 (CaO_2)
Balanţa hidro-electrolitică	$P\bar{v}\,O_2$ ($C\bar{v}\,O_2$)
Bilanţul azotat	— Ventilaţia
Hemoglobinemia	$PaCo_2$
Proteinemia	— Tulburări ale $\dot{V}/\dot{P}$, $\dot{Q}s/\dot{Q}t$:
Presiunea venoasă centrală	$A—aDO_2$
Presiunea capilară pulmonară blocată	Qs/Qt
Presiunea atrială stîngă	— Mecanica respiratorie :
	V_D/V_T
	Complianţa efectică
	Forţa inspiratorie
	Frecvenţa

Scanned with OKEN Scanner

— gradul de împietare a difuziei alveolo-capilare a oxigenului ;

— pronosticul bolnavului ;

— eficiența terapeutică.

Gazometria sanguină (arterială și venoasă) evidențiază inițial un sindrom hipoxic-hipocapnic cu valori ale PaO_2 sub 60-70 mm Hg la FIO_2 de 0,2 și cu valori ale $PaCO_2$ între 20-30 mm Hg. Concomitent $P\bar{v}O_2$ este scăzută sub 40 mm Hg, demonstrînd hipoxemia și extracția crescută a oxigenului în circulația sistemică. Sindromul hipoxic-hipercapnic apare în fazele tardive, ireversibile.

Determinările gazometrice efectuate în condiții de oxigen 100% în serul inspirat (FIO_2 de 1), după intubație traheală, permit calculul șuntului pulmonar și monitorizarea acestei valori. Metoda impune prelevarea sîngelui venos amestecat din vena cavă superioară pentru determinarea $P\bar{v}O_2$ în baza căreia, cunoscîndu-se valoarea hemoglobinemiei și pH-ul probei, se poate calcula $C\bar{v}O_2$.

Ecuația standard de calcul a șuntului pulmonar este [15, 23] :

$$\frac{\dot{Q}s}{\dot{Q}t} \cdot 100 = \frac{CcO_2 - Ca\,O_2}{CcO_2 - C\bar{v}O_2}.$$

Elementele ecuației se calculează astfel :

CcO_2 = (Hb g × 1,34) + + (PAO_2 × 0,003) ;

PAO_2 = P barometrică — P_{H_2O} vapori — $PaCO_2$, dar P_{H_2O} vapori este uzual 47 mm Hg, la P_B de 760 mm Hg.

CaO_2 = (SaO_2%) (Hb g · 1,34) + + (PaO_2 · 0,003).

SaO_2 se extrage din curba de disociație a HbO_2 la pH-ul respectiv cunoscîndu-se PaO_2 (dacă aceasta depășește 150 mm Hg, saturația este de 100%).

$C\bar{v}O_2$ se deduce în mod asemănător.

Pentru valorile ce depășesc un șunt pulmonar calculat de 30% se impun măsuri de asistare respiratorie. Valorile de peste 50% semnifică un risc letal foarte mare [15].

Efectuarea *capnometriei expiratorii* ($P\bar{E}CO_2$) poate fi folositoare la calculul raportului dintre volumul curent și volumul spațiului mort (V_D):

$$\frac{V_D}{V_T} = \frac{PaCO_2 - P\bar{E}CO_2}{PaCO_2}$$ (ecuația Bohr modificată) [23].

În orice formă de pulmon de șoc se constată scăderea volumului curent (V_T = volumul Tidal) și creșterea spațiului mort.

Această determinare împreună cu determinarea complianței totale efective demonstrează gradul de limitare a rezervei respiratorii a pacientului respectiv :

$$\text{Complianța efectivă} = \frac{V_T\ (ml)}{\text{Presiunea inspiratorie max. (cm } H_2O)}.$$

Valoarea normală a complianței este de 100—200 ml aer/cm H_2O.

Capacitatea funcțională reziduală (CFR) în pulmonul de șoc constituie o valoare greu de determinat în condiții curente (măsurarea volumului de azot evacuat respirînd oxigen 100%), dar este bine stabilit faptul că aceasta scade constant și proporțional cu gradul de progresie a colabării alveolare atelectazice.

În interpretarea rezultatelor de mai sus trebuie avută în vedere participarea tulburării de difuzie a oxigenului, grav împietată, la va-

Scanned with OKEN Scanner

loarea obținută a șuntului pulmonar. După precizările lui Nunn, șuntul pulmonar propriu-zis este fie anatomic, fie produs de alveolele perfuzate, dar complet neventilate (raportul V/P nul). La aceasta se adaugă, în mod obișnuit, o valoare suplimentară produsă prin „efect-șunt". Acest efect, asemănător șuntului propriu-zis, este datorat fie tulburării difuziei alveolo-capilare a oxigenului, fie celei de distribuție (raportul V_A/P al ventilației în raport cu perfuzia pulmonară). Dar prin ventilație în oxigen 100% efectul tulburării raportului ventilație/perfuzie se anihilează.

Deci la valoarea obținută a șuntului pulmonar participă :

— valoarea șuntului anatomic (variația limitată, eminamente vasculară) ;

— valoarea șuntului patologic (restricția atelectazică) ;

— valoarea „efectului șunt", de difuziune (edemul interstițial).

Avînd în vedere faptul că această cifră reflectă rezultanta principalelor fenomene patologice vasculare (obstrucția vasculară cu scurt-circuitarea sîngelui) și pulmonare (edemul interstițial și microatelectaziile), ea este cel mai fidel indicator prognostic în evoluția edemului pulmonar acut toxic.

Intoxicația acută cu Paraquat sau Diquat determină doză-dependent o pneumopatie acută cu edem pulmonar acut interstițial, avînd toate caracteristicile morfo-patologice și clinico-evolutive ale pulmonului de șoc produs prin inhalarea de vapori sau gaze sufocante, cu excepția sindromului inițial de stress. Spre diferență de acestea însă, intoxicația este produsă, de obicei, prin ingestie accidentală sau voluntară, foarte rar prin inhalație, întrucît substanțele respective sînt folosite ca ierbicide în agricultură și ca defolianți.

După ingestie, la un interval de „liniște" de cîteva ore (6-12 ore, rar 24 ore), sindromul caracteristic de edem pulmonar acut toxic apare clinic și radiologic.

Există totuși o serie de aspecte morfo-patologice importante :

— aspectul intricat distructiv (emfizem), atelectazic, hemoragic (alveolită hemoragică), edematos, cu cel fibrozant (pneumopatie reticulară hipertrofică) ;

— afectarea celulelor endoteliului capilar mult mai pronunțată, atingînd toate gradele de distrugere celulară și a membranei bazale pe care se sprijină acestea. Congestia pulmonară este evidentă, dar fără hipertensiune intrapulmonară ;

— dominația congestiei, exsudării și a diapedezei asupra leziunilor distructive ale epiteliului alveolar ;

— lezarea epiteliului alveolar ce comportă descuamarea abundentă a pneumocitelor membranoase care sînt înlocuite cu pneumocite granulare alterate structural (alterările menționate anterior), dar mai ales funcțional : denaturarea surfactantului sintetizat, inhibarea sintezei sau a eliberării acestuia.

Efectul toxic primar al Paraquatului asupra pulmonului constă tocmai în afectarea surfactantului. Edemul interstițial este rezultatul afectării capilarului pulmonar [10]. Toxicul își exercită acțiunea pe cale sanguină, fapt care explică atît aspectul dependenței leziunilor de doza ingerată, cît și dominanța afectării capilare.

Mecanismul intim de acțiune este parțial elucidat. Paraquatul și omologii săi, derivații de amoniu cuaternar, sînt susceptibili de a realiza

Scanned with OKEN Scanner

denaturarea acizilor lipoici din membranele celulare expuse, cît şi a produşilor lipidici de secreţie (de exemplu, surfactantul).

Intoxicaţia acută cu heroină determină sistematic producerea unui edem pulmonar acut interstiţial toxic. Ea este de asemenea o intoxicaţie neinhalatorie, toxicul acţionînd asupra pulmonului pe cale circulatorie (administrarea este parenterală, s.c. sau i.v.).

La toxicoman afecţiunea se produce de obicei prin supradozaj.

Patogenia intoxicaţiei este încă discutată.

În unele cazuri producerea edemului pulmonar este explozivă, iar evoluţia atît de rapidă, încît moartea survine pînă să se extragă acul de injectare. Cauza morţii este stopul cardio-respirator subit.

În alte situaţii, edemul pulmonar se instalează, ca şi în celelalte tipuri de edem pulmonar acut toxic, după o perioadă de latenţă variabilă. Ca urmare, evoluţia este bifazică. Faza primară se caracterizează prin triada clasică : torpoare sau stupor, depresie respiratorie de tip bradipnee extremă şi mioză. Depresia respiratorie poate fi contracarată eficient cu Nalorfină [11, 12] sau, de preferinţă, cu Naloxon (Narcan), 0,2 — 0,4 mg i.v., acesta fiind cel mai specific şi mai eficient antidot antimorfinic.

În faza a doua, la 5-6 ore, apare o reacutizare a dispneei [20], care devine progresivă, cu tahipnee, ortopnee, cianoză şi toate simptoamele edemului pulmonar acut toxic. Caracteristicile hemodinamice nu exclud participarea cordului în geneza acestuia [11, 16].

La geneza edemului pulmonar acut interstiţial participă probabil următorii factori :

— efectul citotoxic direct al heroinei ; acest efect este marcat, deşi hidrolizează rapid în morfină ;

— perturbarea perfuziei pulmonare produsă de stress-ul hipoxic, stimulii neurogeni, eliberarea histaminei de către narcotic ;

— aspirarea lichidului de vărsătură în cazurile cele mai grave, care dezvoltă hipoxemie refractară ireversibilă.

Toxicitatea oxigenului este socotită una dintre cauzele cele mai importante de producere accidentală, iatrogenă a pulmonului de şoc [23]. Acţiunea toxică a acestui element asupra epiteliului pulmonar nu este dependentă de concentraţia sau presiunea sa parţială în alveolă, ci de presiunea parţială a oxigenului în singe şi de timpul de menţinere a acesteia. Aşa se explică de ce înaintea afectării epiteliului pulmonar are loc alterarea structurală a endoteliului capilar. Observaţia a fost demonstrată, prin ventilaţia separată a pulmonilor cu concentraţii diferite de oxigen. Astfel, în cazul realizării unui PaO2 de 350 mm Hg, leziunile caracteristice ale pulmonului de şoc apar în 24-36 ore. Acestea nu se produc nici după 5-14 zile, dacă PaO2 nu depăşeşte 300 mm Hg (Moore). Ventilaţia spontană în oxigen 100% se însoţeşte de o scădere progresivă a capacităţii vitale şi a difuziei alveolo-capilare (6).

Prelungirea ventilaţiei cu oxigen 100% în cazurile cu un parenhim pulmonar iniţial normal se însoţeşte, aparent paradoxal, de scăderea progresivă a oxemiei, de creşterea marcată a şuntului pulmonar şi de rea-

Scanned with OKEN Scanner

lizarea, în final, a unei hipoxemii refractare de difuzie.

Mecanismul de acțiune a oxigenului în condiții de hiperoxie prelungită este acela de alterare a proprietăților lipidelor membranare și a funcției unor enzime celulare (-SH dependente) de către radicalii liberi produși. Sinteza surfactantului scade progresiv [3, 24].

Intoxicația acută cu oxid de carbon constituie singurul tip de intoxicație care determină producerea unui edem pulmonar acut mixt, lezional și hemodinamic. Presiunea venoasă centrală, presiunea în artera pulmonară, presiunea capilară pulmonară blocată și presiunea din atriul stîng sînt constant crescute, dovedind componenta hemodinamică. Leziunile capilare generalizate, microtrombozele intravasculare cu microhemoragii focale, degenerarea celulelor alveolare epiteliale și șuntul pulmonar crescut indică prezența componentei toxice.

Ambele componente se agravează reciproc, placa turnantă a interacțiunii fiind hemodinamica pulmonară.

Tratamentul „pulmonului de șoc" din intoxicațiile acute, respectiv al „edemului pulmonar acut lezional" este bine standardizat [10]. Deoarece pulmonul de șoc constituie practic un răspuns nespecific al pulmonului la factorii de stress, toxici sau fizici, tratamentul impune o individualizare corectă [23].

Prima măsură terapeutică constă în administrarea de oxigen, morfină, digitalice, diuretice, urmată de heparinizare și terapie antienzimatică. Cu bune rezultate se corectează tulburările de coagulare locale și se previne coagulopatia de consum prin administrare de soluții antisludge (dextran-heparină), chiar în intoxicațiile acute cu CO unde PVC este mare. Efectul combinat al digitalizării și al diureticelor urmărește depletorizarea, predominent pulmonară, fără a afecta hemodinamica sistemică. Dextranii contribuie la acest deziderat. Pentru o mai bună repartiție a volumelor lichidiene și combaterea hipoperfuziei pulmonare postagresive se indică administrarea de droguri alfa-litice (Hydergine, butirofenone).

Folosirea albuminei umane în scopul creșterii osmolarității plasmatice constituie o măsură cu două tăișuri, dacă se are în vedere fenomenul constant de extravazare plasmatică în interstițiul pulmonar, prin capilarele afectate (fuga albuminei în interstițiu și inversarea efectului dorit) [14].

Oxigenoterapia formează o măsură de prim ordin, ea urmărind corectarea hipoxemiei. Modalitatea de administrare va fi adaptată în funcție de posibilitatea de menținere a valorilor PaO2 în limitele a 100-150 mm Hg, pentru a obține un $P_{\bar{v}}O_2$ de cca 40-45 mm Hg.

Monitorizarea gazometriei este obligatorie.

Măsurile de reechilibrare respiratorie, în condițiile unui sindrom clinic și paraclinic cert de edem pulmonar acut hemodinamic, vor fi de la început intensive. Se va practica intubația orotraheală și se va impune o presiune expiratorie finală pozitivă de obicei prin nivel de lichid (5 cm H_2O). Manevra este bine tolerată în cazul sedării respiratorii cu morfinic.

În cazurile grave este necesară ventilația mecanică (presiune intermitent pozitivă) la care se poate adăuga presiunea expiratorie finală pozitivă. Unele aparate de ventilație

Scanned with OKEN Scanner

mecanică permit realizarea unei frîne expiratorii care, modificînd curba expirației, ameliorează tulburarea de distribuție și scade efectul-șunt. În acest caz, la aparatele cu expir pasiv, se impune monitorizarea debitului expirator și a presiunilor de insuflație (Servoventilator), modificînd ritmul ciclării, pentru a evita hiperinflația accidentală. Aceasta nu este necesară în cazul aparatelor cu expir activ (exuflație) (RCF 4).

Impunerea presiunii finale pozitive are scopul de a combate șuntul pulmonar prin contracararea sau prevenția microatelectaziei.

Alegerea aparatului de ventilație mecanică este foarte importantă, avînd în vedere necesitatea unei astfel de operații prelungite, cu o bună omogenizare a ventilației alveolare, în condițiile unei complianțe progresiv scăzute. De aceea se preferă folosirea unui respirator volumetric cu volume curente de 15 cm^3/kg corp. Respiratoarele generatoare de presiune pot realiza presiuni de insuflație constante ; paralel determină scăderea volumelor respiratorii (variabile) și concomitent progresia atelectaziilor, scăderea complianței și a capacității funcționale reziduale [1, 23].

Umidificarea și mucoliza sînt măsuri adjuvante obligatorii.

În special în oxicarbonismul acut, dar și în diferite forme de hipoxemie refractară, efectuarea a 3-4 ședințe de oxigenoterapie hiperbară, pe zi, la 2 ATA, permite o ameliorare clinică rapidă și, deci, favorizează eficiența terapiei medicamentoase aplicate între ședințe. Intervalul optim de aplicare a oxigenoterapiei hiperbare va fi în aceste cazuri de 6 ore [22].

Folosirea, pentru perioade de timp relativ scurte, a steroizilor, în doze mari, poate fi utilă. Efectele farmacologice ale dozelor însemnate de steroizi (1-2 g/zi) sînt : alfa-liza (nespecifică), protecția lizozomală și stimularea sintezei proteice hepatice și de surfactant.

Dacă măsurile de reechilibrare respiratorie și de ameliorare a hemodinamicii pulmonare arătate mai sus eșuează, prognosticul este deosebit de grav. În acest caz singura șansă de recuperare o poate asigura efectuarea temporară a circulației extracorporeale, printr-un oxigenator cu membrană [17].

Folosirea inhibitorilor enzimatici în terapia pulmonului de șoc este insuficient experimentată clinic. În condițiile edemului pulmonar acut lezional prin inhalație de gaze sau vapori sufocanți există o motivație teoretică și experimentală. Dintre acestea, în uzul clinic, au rămas inhibitorii proteazelor (Trasylolul) și al xantin-oxidazei (Alopurinolul).

Măsurile nespecifice de terapie intensivă incluzînd reechilibrarea hidroelectrolitică bilanțată, controlul suprainfecției pulmonare, toaleta pulmonară și poziția toracică, reechilibrarea hemodinamică și monitorizarea electrocardiografică, hiperalimentația parenterală cu asigurarea unui bilanț azotat pozitiv contribuie la succesul măsurilor de recuperare.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. AYRES, S. M. : *Ventilatory management in acute pulmonary edema,* Am. J. Med., *1973,* 54, 558.
2. BERATAR, S. R., HEWLETT, A. M., NUNN, J. F. : *The use of isoshunt lines for control of oxygen therapy,* Brit. J. Anesth., *1973,* 45, 711.
3. BLAISDEL, F. W., SCHLOBOHM, R. M. : *The respiratory distress syndrom — a review,* Surg., *1973,* 74, 251.
4. BOYD, E. M. : *Antidotes for phosgene — induced pulmonary oedema,* J. Pharm. Pharmac., *1969,* 21, 557.
5. BOULEY, G., DUBREVIL, A., GODIN, J., BOUDÈNE, C. : *Effects, chez le rat, d'une faible dose d'acroleine inhalée en continu,* Eur. J. Toxicol., *1975,* 8, 5, 291.
6. CLARK, J. M., LABERSTEN, C. J. : *Pulmonary oxygen toxicity — a review,* Pharmacol. Rev., *1971,* 23, 37.
7. DARMER, K. I., KINKEAD, E. R., DIPAQUALE, L. C. : *Acute toxicity in rats and mice exposed to hydrogen chloride gas and aerosols,* Am. Ind. Hyg. Assoc. J., *1974,* 79, 623.
8. DUBERSTEIN, J. L., KAUFMAN, D. M. : *A clinical study of an epidemic of heroin intoxication and heroin-induced pulmonary edema,* Am. J. Med., *1971,* 51, 704.
9. FRANCOIS, G., FAIZENDE, J., REBOUL, J. : *Les oedèmes pulmonaires de l'intoxication aiguë a l'héroine,* Ann. Anesth. Franc. (special II et III), *1975,* 77.
10. FRÉJAVILLE, J. P., TOURTIER, Y., SUSINI, J., DECOURCY, A. : *Oedème pulmonaire non-hemodinamique des toxiques,* Ann. Anesth. Franc. (special II et III), *1975,* 67.
11. FREND, U. P., SHIM, C. S., WILLIAMS, M. H. : *Heroin induced pulmonary edema,* Ann. Intern. Med., *1972,* 77, 29.
12. FRÉJAVILLE, J. P., CHRISTOFOROV, B., BISMUTH, C., PEBAY-PEYROULA, F., BOURDON, R., NICAISE, A. M., POLLET, J. : *Toxicologie clinique et analytique,* Flammarion Méd. Sci., Paris, *1971.*
13. GILDER, H., Mc SHERRY, K. : *Mechanisms of oxygen inhibition of pulmonary surfactant synthesis,* Surg., *1974,* 76, 72.
14. GIORDANO, J. M., DARRELL, A. C., JOSEPH, W. L. : *The effect of intravenously administered albumin in dogs with pulmonary interstitial edema,* Surg. Gynec. Obstet., *1973,* 137, 593.
15. GOUIN, F., NAVA, G., PEDRANT, G : *Gazométrie et calcul des shunts au cours des oedèmes pulmonaires non hémodynamiques,* Ann. Anesth. Franç. (special II et III), *1975,* 141.
16. GOPINATHAN, K., SAROJA, J., SPEARS, R., GELB, A., EMMANUEL, G. : *Hemodynamic studies in heroin induced acute pulmonary edema,* Circulation, *1970,* 42, suppl. 3, 44.
17. HANSON, E. L. : *Membrane oxygenator support for pulmonary insufficiency,* Surg. Clin. North. Am., *1974,* 54, 1171.
18. HUGUENARD, P., RICHARD, A., DESFEMMES, C. : *Les oedèmes du poumon par inhalation de gaz et de vapeurs,* Ann. Anesth. Franç. (special II et III), *1975,* 141.
19. MAHLICH, J., ZUTTAR, W., KELLER, R., HERZOG, H. : *Akutes Lungenödem nach unterschwelliger Reizgasintoxication bei vorbestehender Kardiomyopathie,* Pneumologie, *1974,* 150, 199.
20. PARANTHAMAN, S. K., KHAN, F. : *Acute cardiomyopathy with recurrent pulmonary edema and hypotension following heroin overdosage,* Chest, *1976,* 69, 117.
21. PATWARDHAN, J. R., FINCKH, E. S.: *Fatal Cadmium-fume pneumonitis,* Med. J. Australia, *1976,* 1, 962.
22. PAULSEN, H. : *Lerbuch des Anesthesiologie, Reanimation und Intensiven Therapie,* Springer, Berlin, *1972.*
23. ROSEN, A. J. : *Shock Lung — Fact or fancy ?* Surg. Clin. North. Am., *1975,* 55, 3, 613.
24. WITSCHI, H., CÔTE, M. G. : *Biochemical pathology of lung damage produced by chemicals,* Fed. Proc., *1976,* 35, 1, 89.

Scanned with OKEN Scanner

4. FICATUL ŞI RINICHIUL ÎN INTOXICAŢIILE ACUTE

EUGEN SUBŢIRICĂ

A. INSUFICIENŢA HEPATICA ACUTĂ

GENERALITĂŢI

Ficatul şi rinichiul sînt organe „ţintă" majore pentru substanţele citotoxice. Fiind afectate, de obicei concomitent, nu răspund însă „sincron" nici la acţiunea toxică, nici la efectele hemodinamice [6]. Din punctul de vedere al afectării se poate spune că: substanţele citotoxice predominent liposolubile acţionează prioritar asupra hepatocitelor, cele predominent hidrosolubile — asupra celulelor tubulare renale, iar cele cu efecte capilarotoxice majore afectează concomitent glomerulii renali, lobulii hepatici şi vilozităţile intestinale, producînd necroze hemoragice extensive în corticala rinichilor, în parenchimul hepatic şi în mucoasa intestinală.

De regulă, sediul acţiunii prioritare a substanţelor citotoxice este acelaşi cu sediul metabolizării lor primare sau al eliminării lor majore. Acest fapt poate fi considerat ca o consecinţă a eliberării de radicali activi, de metaboliţi activi sau a dereglării enzimatice. Existenţa unuia sau a mai multora dintre aceste mecanisme a fost pe deplin demonstrată în intoxicaţiile experimentale cu substanţe hepato-nefrotoxice [28, 33].

În prima fază se introduc sau se eliberează în moleculă grupări reactive chimic de tipul OH, CO_2H şi NH_2. În faza secundă metaboliţii primari reacţionează cu substanţe endogene de tipul acidului glucuronic, glicinei, acidului acetic sau glutationului [12].

CĂILE METABOLIZĂRII TOXICELOR ÎN ORGANISM

Metabolismul substanţelor chimice în organism are loc, în general, în două faze:

Substanţa: Faza I (enzime) { Oxidare; Reducere; Hidroliză; Activitate metabolică } → Faza a II-a (enzime) { Metaboliţi conjugaţi }

Scanned with OKEN Scanner

Toxicele care pot fi metabolizabile sînt, în general, substanţe liposolubile. Ele trebuie să penetreze prin membranele celulare, care constituie adevărate bariere lipoproteice, în scopul de a putea să devină substrate pentru enzimele microzomiale.

Rezultatul mecanismelor metabolizării este producerea de substanţe mai polare, deci mai puţin liposolubile şi mai mult hidrosolubile, capabile de a fi excretate prin urină. Substanţele cu liposolubilitate mare sînt resorbite la nivelul tubilor contorţi renali, în contrast cu substanţele hidrosolubile (în general ionizabile) care sînt excretate.

Ficatul este acela care inactivează majoritatea toxicelor transformîndu-le în compuşi netoxici ce sînt eliminaţi.

Pentru cea mai mare parte din toxice, enzimele care le detoxifică sînt străine metabolismului intermediar normal. Ele nu sînt specifice nici unui substrat. Aceste enzime sînt localizate în reticulul endoplasmic al hepatocitelor, posedînd un grad de diferenţiere funcţională, care conferă ficatului activitatea de detoxifiere a organismului. Astfel, enzimele microzomiale, responsabile de reacţiile de metabolizare oxidativă, se numesc „oxidaze cu funcţie mixtă" şi sînt legate funcţional de citocromul P 450 (specific hepatocitului şi pneumocitului), prin intermediul $NADPH_2$. Această diferenţiere permite inducţia enzimatică, proces adaptativ caracteristic ficatului.

Tabelul nr. 5. MECANISMUL GENERAL AL METABOLISMULUI HEPATIC AL SUBSTANŢELOR TOXICE (după Drayer — 1974, modificat)

Tipul reacţiei	Calea	Exemple de substrate
Oxidarea	Hidroxilarea nucleului aromatic (producerea de fenoli)	Anilina, fenacetina difenil-hidantoina, acizii salicilici, benzopirenul, naftalenii, fenobarbitalul, chinoleina, clorpromazina, fenilbutazona, imipramina, chinidina, warfarina
	Hidroxilarea alifatică (producerea de alcooli)	Barbituricele, probenecidul, imipramina, pentazozina, hidrocarburile alifatice, fenilbutazona, chinidina, spironolactona, metamifetamina
	Hidroxilarea carbonului prin O-dealchilarea eterilor (producerea de alcooli şi aldehide)	Fenacetina, grizeofulvina, codeina, mescalina, papaverina, tetrabenazina
	Hidroxilarea carbonului prin N-dealchilarea aminelor secundare sau terţiare (producerea de alcooli şi amine)	Aminopiridina, monometil-antipirina, clorciclizina, metilamfetamina, clorpromazina, meperidina, imipramina, metil-anilina, metofolina, diacetil-morfina, probenecido-codeina, tiorodazina, nicotina, lidocaina, coniina, propoxifenul
	Oxidarea aldehidelor şi alcoolilor (producerea de acizi)	Etanolul Metanolul Etilenul-glicol Propilenul-glicol

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 5 — continuare

Tipul reacției	Calea	Exemple de substrate
	N-oxidarea aminelor terțiare (producerea de amino-oxizi)	Trimetilamina, dimetilamfetamina, trietilamina, guanetidina, nicotina
	N-oxidarea aminelor primare sau secundare (producerea de hidroxil-amine)	Dimetilamina, dietilamina, dipropilamina, metilamina și omologii superiori
	Deaminarea oxidativă a aminelor primare (producerea de aldehide)	Metilamina și omologii superiori, amfetaminele, imipramina, efedrina, histamina
	S-oxidarea sulfizilor (producerea de sulfoxizi)	Clorpromazina, DMSO, perfenazina, fenotiazinele, spirono-lactona, pirazolidindionele
Reducerea	Reducerea nitroderivaților în aminoderivați	Nitrofenolii, niclosamidul, nitrobenzenii, nitrazepanul, nitrocrezolii, nitroglicerina
	Reducerea acetonelor în alcooli	Acetona, cloralul-hidrat, cortizonul, aldosteronul, testosteronul
Hidroliza	Hidroliza esterilor (producerea de acizi și alcooli)	Acetilcolina, succinilcolina, epontolul, succinații
	Hidroliza amidelor (producerea de acizi și amine)	Procaina, procainamida, salicilamida
	Dehalogenarea	Hidrocarburi halogenate, pesticidele organo-clorurate
Substituția	Substituirea sulfului de către oxigen	Tiobarbituricele, parathionul, malationul
Conjugarea	Glucuronoconjugarea	Fenolii, acizii carboxilici, alcoolii
	Sulfoconjugarea	Fenolii, acizii aromatici
	Glicuronoconjugarea	Naftalenul, diclornitrobenzenul, paracetamolul, pesticidele, organo-cloruratele, epoxizii, hidrocarburile halogenate
	Acetilarea	Sulfamidele
	Metilarea	Chinoleina, piridina

STIMULAREA ȘI INHIBAREA METABOLISMULUI HEPATIC

Enzimele microzomiale, responsabile de metabolismul toxicelor, sînt supuse la influențe diverse. Alcoolul, fenilbutazona, amidopirina, clorciclizina, etildicumarolul își cresc reciproc metabolismul. Metabolismul se accentuează în plus la administrarea lor prelungită. Barbituricele constituie exemplul, cel mai bine demonstrat, de substanțe care induc activitatea enzimatică. Această activitate poate avea efecte favorabile. Un epileptic supus unui tratament barbituric îndelungat va face o intoxicație severă, dar de durată mult

Scanned with OKEN Scanner

mai scurtă decît un subiect neexpus la drog, în cazul ingerării de doze egale. Pot apare şi efecte nefavorabile : astfel antipaludicele, barbituricele, griseofulvina, fenilbutazona, piramidonul, chinina şi sulfamidele pot declanşa pusee acute la bolnavii porfirinici [31] (tabelul nr. 6).

Inducţia enzimatică este un mecanism esenţial în dezvoltarea şi adaptarea funcţională a ţesuturilor. Steroizii, hormonii naturali ai mamiferelor intervin în maturarea pulmonară (inducerea sintezei surfactantului), în progresia sintezei proteice hepatice (inducerea glutamin-sintetazei). Mecanismele de inducţie enzimatică influenţează, de asemenea, reglarea ciclului ureei (Krebs-Henseleit), reglarea biosintezei de colesterol, în procesul de biligeneză etc. [16].

Inducţia enzimatică ridică, în unele cazuri, nu numai rezistenţa la droguri din aceeaşi clasă, dar şi la alte droguri care beneficiază de cel puţin o cale comună de metabolizare. De aceea ea are un rol nefavorabil în unele situaţii toxicologice cum este creşterea metabolizării hepatice a unor toxine cu activitate redusă a căror metabolităţi sînt deosebit de toxici (metaboliţi activi) sau poate determina efecte carcinogenetice.

MECANISMELE „ACTIVĂRII" HEPATICE A SUBSTANŢELOR TOXICE

Producerea de metaboliţi activi stă la baza acţiunii celor mai frecvente toxice hepatice — substanţele organo-clorurate : pesticide, anestezice, solvenţi organici, coloranţi, produşi de ardere, intermediari în industria maselor plastice, antipiretice [6, 8, 14, 29]. De asemenea, ea intervine în unele dintre cele mai redutabile intoxicaţii sistemice (formarea substanţelor organo-fosforice oxigenate din tio-omologii lor).

Rezultatul acestui proces este acela de inducere a toxicităţii, ca urmare a modificărilor chimice produse prin metabolizarea toxicului patern. Menţionăm că fenomenul de inducere a toxicităţii poate apare prin marea majoritate a mecanismelor enzimatice de metabolizare.

Prin *oxidare*, metanolul, care este relativ puţin toxic direct, este metabolizat în formaldehidă şi acid formic, deosebit de citotoxice. Hepatocitoliza produsă prin acest mecanism este rareori gravă, putînd fi curent detectată prin testele bio-enzimatice. Un alt exemplu îl constituie inducerea toxicităţii prin oxidarea succesivă a benzenului în di- şi tri-oxibenzen, cu remarcabilă acţiune hepatocitolitică.

Înlocuirea sulfului din molecula unor substanţe pesticide organo-fosforice (paration) duce la eliberarea în circulaţia sanguină a omologilor oxidaţi, deosebit de activi (paraoxon). Procesul enzimatic fiind lent, eliberarea toxicului este prelungită pînă la 21-30 zile. Aceasta periclitează serios starea bolnavului datorită naturii cumulative a intoxicaţiei care se produce.

Prin *reducere*, nitro-derivaţii (nitro-benzenii, sulfanilamida, primachinul, nitrofenolii etc.) epuizează rapid rezervele celulare de TPNH (donatorul esenţial de hidrogen). Iniţial acesta se reface prin dehidrogenarea glutationului redus. Epuizarea glutationului redus se atinge rapid. Acesta este însă strict necesar pentru integritatea membranelor celulare. El se reface prin acţiunea glucozo-6-fosfat dehidrogenazei, dar are un ritm limitat de acţiune. În conse-

Scanned with OKEN Scanner

cință, cantități minime de metaboliți oxidați (de exemplu, ai substanțelor organo-halogenate) vor determina peroxidarea distructivă a lipidelor membranare, alterarea permeabilității acestora, inhibiția funcției enzimelor membranare și, în final, citoliza. Prin reducere, nitrobenzenul eliberează aminobenzen care este ulterior oxidat în para-aminofenol, cu toxicitate de 50-80 ori mai mare decît compusul inițial [39].

Prin *conjugare* iau naștere compuși netoxici. Depleția de substrat de conjugare, în special în glutation-conjugare, poate avea consecințe grave. Epuizarea glutationului în conjugare (de exemplu a bromobezenului și a altor derivați organo-halogenați) este urmată de formarea de legături covalente între toxicele halogenate respective sau metaboliții lor activi și macromoleculele membranare care posedă radicalii SH. Lezarea acestora, în special a enzimelor SH-dependente vitale este ireversibilă și va fi urmată de hepatocitoliză.

Secvența fiziopatologică a hepatotoxicității pesticidelor organo-clorurate, solvenților și anestezicelor halogenate și a paracetamolului poate fi prezentată astfel : a) metabolizarea prin dehalogenare cu eliberarea de radicali activi (de exemplu CCl_3 din CCl_4) ; b) epuizarea rezervelor de glutation și cisteină care chelează aceste substrate inactivîndu-le ; c) legarea ireversibilă a radicalilor activi de citocromul P 450, de enzimele SH-dependente și de macromoleculele proteice membranare ; d) peroxidarea lipidelor membranare cu modificări structurale grave ; e) alterarea profundă a etapelor metabolismului energetic celular concomitent cu f) producerea hipoperfuziei hepatice severe prin mecanism adrenergic, consecutiv hipercatecolaminemiei ; g) hepatocitoliza cu producerea de necroze centrolobulare [3, 23, 26, 27, 28].

Mecanismele respective explică rolul protector hepatic al asocierii de droguri alfa-blocante cu substanțe radio-protectoare (cisteină, cistamină, cisteamină) și inhibitori ai peroxidazelor (alopurinol).

Prin *sinteza* hepatică se pot produce compuși intracelulari deosebit de toxici, cu efect indirect citolitic. Absorbția de fluoroacetat determină la nivel hepatic eliberarea de acid acetic cu fluorurarea acidului citric. Sinteza de fluorocitrat este rapidă. Fluorocitratul are efect inhibitor „de substrat fals" asupra aconitazei. Astfel se blochează ireversibil ciclul Krebs, nemaiformîndu-se cis-aconitat.

Tabelul nr. 6. DROGURI CU EFECT DE INDUCȚIE ENZIMATICĂ LA OM

Stimulator	Metabolism accelerat pentru :
Barbiturice	Bilirubină, cumarinice, cortizol, clorpromazină, digitoxină, fenitoină, fenilbutazonă, testosteron, barbiturice.
Glutetimidă	Warfarină, glutetimidă
Meprobamat	Meprobamat
Fenilbutazonă	Digitoxin, cortizol
Fenitoin	Digitoxin, dexametazonă, DDT, dieldrin, cortizol, tiroxină
Etanol	Etanol, pentobarbital, meprobamat, warfarină, fenitoin, tolbutamid
DDT Lindan	Antipirină, cortizol, bilirubină, fenilbutazonă.

Scanned with OKEN Scanner

TOXICE CARE DETERMINĂ INSUFICIENȚA HEPATICĂ

Leziunile hepatice pot apărea după inhalarea, ingestia sau administrarea parenterală a unui mare număr de agenți chimici. Aceștia pot fi toxice industriale (tetraclorura de carbon, clorura de vinil, tricloretilena, fosforul galben) [2, 7, 17, 18, 26, 27, 29, 38], peptide ciclice din unele specii de Amanita și Galerina (ciuperci otrăvitoare) [15, 37] și mulți agenți farmacologici întrebuințați în terapeutică [6, 14, 26, 31].

În general trei tipuri importante de acțiuni hepatotoxice sînt recunoscute :

— acțiunea toxică directă (determinînd hepatite toxice propriu-zise) ;

— idiosincrazia și/sau deficitele enzimatice preexistente ;

— hipoperfuzia hepatică și / sau anoxia hepatocelulară, de origine toxică.

Hepatitele toxice propriu-zise. Au în comun unele caracteristici :

a) Apar după expunerea la produse posedînd toxicitate hepatică, leziunile fiind proporționale cu doza administrată și reproductibile la animale.

b) Atingerea hepatică are caracterele histo-biologice ale unei citolize cu sau fără traducere clinică ; necroza interesează de obicei o parte a lobului și se acompaniază de steatoză de importanță variabilă. Semnele de colostază sau de reacție inflamatorie sînt puține sau lipsesc.

c) După intoxicația acută, gradul de insuficiență hepatocelulară marchează evoluția imediată. În caz de supraviețuire regenerarea celulară

Tabelul nr. 7. AGENȚI RESPONSABILI AI HEPATITEI TOXICE

Gr. I TOXICE VEGETALE

Amanita phalloides

Gr. II PRODUSE INDUSTRIALE

A. Compuși organici :

a) Hidrocarburi ciclice :
benzen ;
naftalen.

b) Derivați nitrici a hidrocarburilor :
2-nitropropan ;
nitrobenzen ;
dinitrobenzen ;
trinitrotoluen.

c) Derivați halogenați ai hidrocarburilor :

d) Derivați halogenați ai metanului :
monoclormetan ;
monocloromonobrometan ;
tetraclormetan (tetraclorura de carbon).

e) Derivați halogenați ai etanului :
dicloretan ;
difenildiclorotricloretan DDT ;
tetracloretan.

f) Derivați halogenați ai hidrocarburilor etilenice :
tricloretilen ;
tetracloretilen ;
dibromura de etilen.

g) Derivați halogenați ai hidrocarburilor benzenice :
diclorobenzen.

h) Derivați halogenați ai hidrocarburilor naftalenice :
cloronaftalen ;
amine și derivați ;
eter-oxizi-dioxan ;
fenoli ;
aldehide ;
alcooli ;
bisulfura de carbon ;
diverse.

B. Compuși anorganici :

As, Be, Bi, Cd, Cr, Cu, Fe, Mg, Hg, Au, Ph, Pb, Zn.

Scanned with OKEN Scanner

asigură vindecarea completă și definitivă a leziunilor anatomice. În mod excepțional la om poate apărea ciroza, obținută și la animalele supuse la doze de toxic mici, repetate.

Hepatita prin idiosincrazie. Sînt aproape totdeauna hepatite medicamentoase, al căror diagnostic este dificil, căci o hepatită virală poate surveni în cursul oricărui tratament. Leziunile hepatice sînt variabile.

Pot fi datorate :

a) *hipersensibilității individuale,* argumentată de unele caractere :
— frecvent ușoară ca evoluție clinică ;
— apariție imprevizibilă ;
— alte semne de intoleranță (hipertermie, rash, eozinofilie sanguină) ;
— posibilitatea pozitivării testelor alergice.

b) *anomaliilor metabolismului drogurilor prin :*
— imaturitate hepatică (perioada neonatală) ;
— modificarea printr-un drog oarecare a metabolismului datorat unei anomalii enzimatice genetice.

În general, leziunile produse de toxice sînt variabile. Ele sînt în funcție de toxic, doză, asociere cu alți factori toxici, cale de administrare, reactivitatea individului și pot îmbrăca diferite aspecte : de la simpla infiltrație grasă pînă la necroza difuză a hepatocitelor, urmată de fibroză. Comun tuturor proceselor toxice din parenchimul hepatic este hipoperfuzia hepatică, ce accentuează și uneori determină producerea necrozelor centro-lobulare.

PATOGENIA INSUFICIENȚEI HEPATICE ÎN INTOXICAȚIILE ACUTE

Perioada de latență de la expunere și pînă la apariția suferinței hepatice este de regulă scurtă (uneori cîteva ore), deși manifestările clinice pot apărea la 24-48 ore sau după aceea.

Agenții care produc hepatita toxică sînt toxice sistemice, unele fiind convertite de ficat în metaboliți toxici. Hepatotoxicitatea directă și leziunile celulare sînt caracteristice pentru diferitele clase de toxice.

Efectele celulare ale plumbului și altor metale grele sînt caracterizate prin : formarea de incluziuni intracelulare, alterarea structurală și funcțională a mitocondriilor, modificarea sintezei proteice și producerea de efecte citogenetice. Cîteva mecanisme concură în determinismul acestor manifestări toxicologice : plumbul interacționează cu acidul ribonucleic hepatic alterînd astfel sinteza proteică, inhibă enzimele -SH și OH dependente, interferînd cu metabolismul energetic [4, 33].

Solvenții organici halogenați (tetraclorura de carbon, triclorofluorometanul) [11, 38, 39], inclusiv cei cu activitate anestezică generală (Halothane, Cloroform) [7, 39], produc efecte celulare caracterizate prin : legarea ireversibilă de citocromii hepatici reduși, legarea ireversibilă de macromoleculele endoplasmatice, peroxidarea lipidelor membranare, depleția de glutation și costeină, creșterea calciului ionizat intercelular, inhibiția glucozo-6-fosfatazei și reducerea conținutului microzomal de fosfatidilcoline. Acestea culminează cu necroza centrolobulară și steatoza

Scanned with OKEN Scanner

hepatică, fenomene care se intrică în diferite proporţii.

Tioacetamidul, dimetilnitrosamina, dietanolamina generează alterări hepatocelulare caracterizate prin alterări microzomiale nefocale, edem şi congestie hepatică, infiltraţie monocitară, încărcare grasă şi necroze focale, hepatocitare [20, 22, 23].

Unele toxice, ca de exemplu, Halothane-ul, se pare că acţionează printr-un mecanism imunopatologic — sensibilizarea la primele expuneri şi, apoi, insuficienţa hepatică acută, prin repetarea expunerii. În cazul reacţiei idiosincrazice la droguri, incidenţa hepatitei este imprevizibilă, variabilă ca frecvenţă, răspunsul nefiind dependent de doză ; ea se poate produce la un interval mai lung sau mai scurt după expunerea la drog [5, 35]. Rolul limfocitelor în medierea mecanismului imun al hepatitei provocate de unele droguri este bănuit, dar nu dovedit. Manifestările extrahepatice ale hipersensibilităţii sînt comune şi includ artralgii, febră, leucocitoză şi eozinofilie [2, 32].

Fosforul alb este de asemenea un hepatotoxic reputat. Afectarea hepatocitelor interesează formaţiunile intracelulare : mitocondriile (creşterea transaminazelor serice), reticulul rugos (diminuarea sintezei proteice şi a acizilor nucleici, inclusiv cele cu rol de coagulare). Metabolismul glucidic este tulburat cu lactacidemie şi piruvicemie. Concomitent se produc : deprimarea ciclului enzimatic al ureei cu hiperamoniemie, deprimarea metabolismului hormonilor (creşte insulina circulantă cu apariţia hipoglicemiei, se măreşte aldosteronul cu reţinerea de Na şi apă, dezvoltîndu-se edemul cerebral). Regenerarea şi reacţia inflamatorie care însoţesc necroza accentuează insuficienţa hepatică.

Tabelul nr. 8. TIPURI ANATOMOPATOLOGICE DE HEPATOPATII TOXICE

Modificări morfologice	Clasa agentului	Exemplu
Colestaza	Anabolizante	Metiltestosteron
	Antitiroidiene	Metimazole
	Chimioterapice	Eritromicină estolat
	Anticoncepţionale orale	Norethnodral cu mestranol
	Hipoglicemiante	Clorpropamid
	Tranchilizante	Clorpromazină
Ficatul gras	Chimioterapice	Tetraciclină
Hepatita	Anestezice	Halothane
	Anticonvulsivante	Difenilhidantoin
	Antihipertensive	Alfa-metildopa
	Chimioterapice	Isoniazid
	Diuretice	Clorotiazidă
	Laxative	Oxifenisatin
Necroza toxică	Hidrocarburi	CCl_4
	Metale	Fosfor galben
	Ciuperci	Amanita phalloides

Scanned with OKEN Scanner

CLINICA INSUFICIENȚEI HEPATICE

Manifestările clinice sînt deseori polimorfe incluzînd :

— Tulburările digestive, care se manifestă prin : greață, vărsături, inapetență, scaune diareice.

— Icterul, prezent de la început, intensitatea lui marcînd agravarea bolii. Intensitatea icterului poate merge de la galben spre rubiniu și este prezentă mai ales în intoxicațiile cu ciuperci (amanita phalloides) și tetraclorură de carbon. Insuficiența hepatică poate evolua cu o colorație icterică discretă. Urinile hipercrome evoluează paralel cu intensitatea icterului.

— Dimensiunile ficatului care scad treptat, de exemplu, în cazul atrofiei hepatice pînă la dispariția matității hepatice. Reducerea lor se poate produce într-un interval foarte scurt. De multe ori ficatul este atît de mic încît nu poate fi identificat clinic (dimensiunile lui sînt apreciate numai la examenul anatomopatologic). În cazurile de hepatite toxice infiltrative, colostazice sau necrotico-hemoragice, ficatul poate crește progresiv pînă la dublul volumului normal.

— Sindromul hemoragic evidențiat prin peteșii, epistaxis, gingivoragii, vărsături în zaț de cafea, melene. Ele se datoresc atît alterărilor vasculare, cît și diminuării factorilor de coagulare sintetizați în ficat : II, V, VII, X.

— Simptomatologia nervoasă, manifestare sistemică a insuficienței hepatice acute. Ea poate îmbrăca fie un aspect liniștit evoluînd spre comă, fie o stare de agitație psihomotorie intensă, care pune probleme deosebite în legătură cu sedarea.

— Simpoamele renale : prin acțiunea factorilor toxici se produc leziuni renale realizînd sindromul hepatorenal. În formele ușoare tabloul clinic se reduce la oligurie fără retenție azotată, iar în cele grave apare insuficiența renală acută cu anurie și azotemie.

Diagnostic. Deoarece tabloul clinico-patologic al hepatitelor induse de droguri este asemănător de foarte multe ori cu cel al hepatitei acute virale, diagnosticul este uneori dificil. Anamneza și icterul conduc spre diagnosticul corect (tabelul nr. 9).

Apariția celorlalte semne clinice este edificatoare : foetor, reducerea sau creșterea dimensiunilor ficatului, tulburările nervoase, sindromul hemoragic. De asemenea, semnele de laborator : examenul toxicologic (evidențierea toxicului), creșterea transaminazei ornitin-carbamilice și a celei glutaminpiruvice, reducerea marcată a factorilor coagulării (complexul protrombinic) etc. [13, 19, 21, 24] ajută stabilirea diagnosticului.

Prognosticul insuficienței hepatice toxice acute rămîne foarte rezervat. El ține de toxic, vîrstă, starea organismului anterior expunerii la toxic, precum și de complicațiile datorate tulburărilor de coagulare, respiratorii, renale, infecțioase.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 9. DIFERITE TIPURI DE ICTERE MEDICAMENTOASE
(după Bismuth, 1973)

Droguri	Cu bilirubină conjugată			Cu bilirubină liberă fără hemoliză
	hepato-celular	hepato-canalicular	canalicular	
Sistem nervos				
Tranchilizante	Iproniazide	Clorpromazina		
Antidepresoare	Pheniprazine	Proclorperazine		
Antiepileptice	Isocarboxazide			
Anestezice	Phénurone			
	Dilantin			
	Triméthadione			
	Cloroform			
	Halothane			
	Méthoxyflurane			
Sistem osteo-articular	Cincophène			
	Zoxazolamine	Phénylbutazone		
Glande endocrine				
Antitiroidiene		Thiouracil		
		Propilthioracil		
Hipoglicemiante orale		Métahexamide		
		Carbutamide		
		Acétohexamide		
		Tolbutamid		
Anabolizante		Méthimazole - Nilevar		
		Metiltestosteron		
		Alţi steroizi		
Antimicrobiene	Tetracicline	Olendomicina	Neoarsfenamina	Novobiocina
	Isoniazid	Eritro-estolat		Rifampicina
	Pirazinamid	Sulfonamide		
	Ethionamide	Sulfone		
Antihelmintice				Derivaţi din ferigă
Droguri cardiovasculare		Phenindione	Clorotiazid	
Antineoplazice	Uretan	6-mercaptopurin		
		Clorambucil		
Produse de contrast				Bunamiodyl

TRATAMENTUL INSUFICIENŢEI HEPATICE ACUTE TOXICE

1. *Tratamentul* standard vizează :

a) Supravegherea bolnavului.

Examenul zilnic general mai ales al ficatului, plămînului, rinichiului, sistemului nervos. Monitorizarea tensiunii arteriale, pulsului, temperaturii, electrolitemiei, azotemiei, amoniemiei. Igiena generală a bolnavului.

b) Aportul caloric, hidroelectrolitic, vitaminic.

Perfuzii cu soluţii de glucoză 10%-32%, vitamine din complexul

B, vitamina C. PP, CoA, acid lipoic, cocarboxilază, NAD, vitamina K, potasiu (1).

c) Limitarea procesului de necroză : administrarea de alfa-blocante (dihidrobenzeridol sau regitină), hidrocortizon în doze de 1-2 g/24 ore (această doză farmacologică are şi efect alfa-litic).

d) Corectare tulburărilor de coagulare prin administrare de vitamină K, eventual sînge proaspăt.

e) Corectarea tulburărilor neuropsihice care depinde de reducerea amoniemiei :

— corectarea tulburărilor de coagulare, proteinele sanguine fiind principala sursă de amoniac ;

— clisme, purgative (cu toate că induc tulburări electrolitice şi hidrice) ;

— antibiotice (neomicină 4 g/24 ore) per os ;

— substanţe ce stimulează metabolizarea amoniacului sanguin : glutamaţi-glutamină sol. 5%,25 g/24 ore, arginină 25 g la fiecare 8 ore în glucoză 10%, ornitină, biotină, acid aspartic ;

— răşini schimbătoare de ioni.

f) Terapia enzimatică ce implică administrarea de antienzime de tipul Trasylol, Iniprol etc. Rezultatele sînt neconcludente, dar tratamentul este lipsit de pericol.

2. *Tratamentul special* (procedee).

— OHB (oxigenoterapia hiperbară) cu perspective posibile.

— Dializa peritoneală [17].

— Hemodializa eficientă în eliminarea toxicului, dar cu rezultate îndoielnice în epurarea hepatică. Este foarte eficientă în prevenirea hepatitei prin tetraclorură de carbon, dacă este aplicată în primele 6-8 ore (36).

— Hemoperfuzia se pare că dă unele rezultate, dar metoda necesită încă studii (vezi pag. . . .) (30).

— Exsanguinotransfuzia încercată de unii autori cu rezultate satisfăcătoare, este metoda cea mai la îndemînă (6).

— Plasmafereza.

— TBW.

— Circulaţia încrucişată.

— Grefa hepatică temporară.

3. *Măsuri specifice adjuvante* în intoxicaţiile cu solvenţi organici şi pesticide organo-clorurate : agenţi antioxidanţi (cistamină, cisteamină, glutation) şi agenţi antilipemianţi (Heparină, Dextran) [3, 9, 10, 23, 25].

B. INSUFICIENŢA RENALĂ ACUTĂ DE ORIGINE TOXICĂ

Rinichiul este ţinta acţiunii alergice şi toxice a variatelor droguri. Contactul dintre organism şi toxic se realizează : pe cale digestivă (ingestie accidentală sau voluntară în scop suicidar), pe cale respiratorie (tetraclorura de carbon, clorura de cadmiu) sau parenteral în cursul tratamentelor cu diferite substanţe terapeutice cu potenţial nefrotoxic (asocierea de antibiotice tuberculostatice).

Tubulonefrozele induse de aceste substanţe sînt leziuni degenerativ-necrotice ale epiteliului tubular, care se manifestă pe plan clinic printr-un sindrom mai mult sau mai puţin complet de insuficienţă renală acută.

Etiopatogenie. Sindromul de insuficienţă renală este produs de o gamă largă de substanţe toxice, care din nefericire este în continuă creştere [6, 14, 19, 25, 31, 40].

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 10.

A. INSUFICIENȚE RENALE ACUTE TOXICE

1. Prin toxicitate directă	a) Metale : săruri de mercur săruri de aur săruri de bismut săruri de arsen b) Antibiotice : cefaloridina colistina neomicina streptomicina tetraciclina c) Solvenți : tetraclorura de carbon etilen-glicol propilen-glicol d) Substanțe de contrast pe bază de iod
2. În cursul unei hemolize	a) Substanțe methemoglobinizante aniline, clorat de sodiu și de potasiu b) Anticorpi hemolizanți : penicilina fenacetina c) Cupru d) Hidrogen arseniat
3. De origine excretorie	Sulfamide Methysergid Diuretice osmotice Antimitotice
4. Prin insuficiență circulatorie acută	a) Colaps : stricnină fenilbutazonă meprobamat imipramină colchicină amfotericina hipotensoare toxina phalloidiană fosfor chinină izmelin b) Pancreatite alcoolul

Tabelul nr. 10 — continuare

B. NEFROPATII MEDICAMENTOASE

1. Antigene glomerulare	Puromycine Seruri și vaccinuri
2. Antigene interstițiale	fenacetină fenilbutazonă cafeină piramidon paracetamol metan-sulfonatul de colistină sulfamide substanțe organo-clorate antimitotice Méthoxyflurane
3. Sindrom nefrotic toxic	méthadione paraméthadione bismut organic săruri de aur și de mercur santonină probenecid penicilamina fenilbutazona tolbutamid alergii medicamentoase
4. Antigene tubulare	sulfamide tetracicline degradate vitamina D plumb cadmiu uraniu
5. Nefrocalcinoză	vitamina D sindrom Burnett
6. Angeită alergică	sulfamide
7. Tulburări funcționale renale	a) Hipovolemie : purgative diuretice b) Hipercalcemie : parathormon vitamina D sindrom Burnett c) Depleție potasică : diuretice laxative coca

Scanned with OKEN Scanner

Anatomie patologică. Alterarea celulelor tubulare se datorește acțiunii directe (toxice care au trecut în filtratul glomerular). Leziunile sînt localizate mai ales la nivelul tubilor proximali, datorită reabsorbției și concentrării aici a toxicului. Ele afectează în mod egal toți nefronii și aproape exclusiv circumvoluțiunile tubilor contorți proximali. Leziunile nefrotoxice propriu-zise constau în procese degenerative de diferite grade (tumefacție, intumescență tulbure, degenerescență granulară și vacuolară, degenerescență grasă, incluzii de granule hialine) pînă la „necroza de coagulare". Celulele degenerate și necrozate se descuamează, obstruînd lemenul tubilor în special către segmentele distale cu cilindrii. De remarcat că leziunile nefrotoxice propriu-zise sînt însoțite de leziuni determinate de ischemie, mai ales dacă toxicitatea este severă.

Simptomatologie. Tabloul clinic al insuficienței renale acute indusă de toxice este cel al rinichiului de șoc peste care se suprapune simptomatologia extrarenală a intoxicației respective. Se asociază o proteinurie mai marcată, methemoglobinurie (în cazul toxicelor hemolizante) glicozurie (mai ales după metale grele), hiperaminoacidurie, cristalurie (după sulfamide). Existența relativ constantă a vărsăturilor și diareei explică asocierea mai frecventă a hipotensiunii arteriale [19].

Diagnostic. Diagnosticul se bazează pe datele de anamneză (ingestia sau inhalarea de toxic sau medicament, desfășurarea activității în mediu cu vapori toxici), pe semnele de intoxicație și pe oligurie asociată. Pentru afirmarea participării renale este necesară apariția hipostenuriei (6).

Înainte de a admite originea toxică a insuficienței renale acute va trebui să se țină seama de :

— alte cauze de insuficiență renală acută ;

— insuficiența circulatorie (colaps, insuficiență cardiacă, anoxie) ;

— deshidratare ;

— obstrucția căilor excretorii ;

Veritabila reducere nefrotică, prin leziuni glomerulare, interstițiale sau tubulare, după expunerea la toxic, este singura care ne dă dreptul să vorbim de nefrotoxicitatea unei substanțe.

Foarte des insuficiența renală acută nu este decît un epifenomen în cadrul colapsului (meprobamat, ismelin, bromuri, barbiturice, digitalin, imipramină) sau a deshidratării (salicilați, digitalină, hipertermizante).

Caracterul organic al atingerii renale se poate aprecia astfel :

a) În caz de oligoanurie, ureea urinară este examenul cel mai prețios. Dacă raportul uree urinară/uree sanguină este inferior lui 8 se poate afirma organicitatea insuficienței renale. Cînd raportul respectiv este superior lui 10, un aport lichidian adecvat sau restabilirea hemodinamicii sînt suficiente pentru restabilirea diurezei. Dacă raportul este între 8 și 10, testul la manitol sau administrarea intravenoasă de furosemid pot fi întreprinse, bineînțeles după restabilirea hemodinamicii.

b) În cazul unei nefropatii medicamentoase, implicarea rolului drogului este dificilă, mai ales că acumularea lui poate fi de lungă durată sau la distanță de manifestările renale. Acestea, datorită preciziei testelor funcționale renale și facilității biopsiei, pot fi astăzi decelate și analizate înaintea stadiului de insuficiență renală.

Scanned with OKEN Scanner

În sfîrșit, examenele toxicologice de laborator pot decela prezența toxicului în conținutul gastric, în sînge sau în urină.

TRATAMENTUL INSUFICIENȚEI RENALE ACUTE TOXICE

Comportă două aspecte :

— Tratamentul insuficienței renale propriu-zise.

— Tratamentul intoxicației.

Orice tratament trebuie precedat de, cel puțin, sumare investigații, care să cuprindă analiza împrejurărilor ce au cauzat insuficiența renală acută. Datele de laborator și simptoamele clinice vor contura forma de insuficiență renală acută și vor da posibilitatea aplicării schemei terapeutice adaptată cazului respectiv.

De la bun început este necesar să fie verificată posibilitatea unei retenții urinare (glob vezical) sau obstrucția la nivelul ureterelor. În aceste cazuri se va viza permeabilizarea căilor excretorii pe cale medicală sau chirurgicală, urmată de o strictă supraveghere a bilanțului hidromineral în perioada imediat următoare dezobstruării.

Tratamentul insuficienței renale acute urmărește o serie de obiective, astfel : tratamentul preventiv al anuriei ; tratamentul etiologic ; tratamentul complicațiilor.

Tratamentul preventiv al anuriei vizează combaterea cît mai urgentă a hipovolemiei, hiposodemiei, hipotensiunii arteriale, încercînd ruperea cercurilor vicioase din multiplele mecanisme ale producerii insuficienței renale acute.

Este deosebit de importantă urmărirea diurezei, căci în cazurile în care există tendința la oligurie trebuie folosite metode de diureză forțată. Se va observa debitul orar al diurezei care constituie una din cele mai bune metode. În utilizarea diurezei forțate manitolul prezintă dezavantajul unei eventuale hiperhidratări, furosemidul fiind de preferat. De asemenea, întrebuințarea substanțelor alfa-blocante permite obținerea unei creșteri a fluxului renal.

În această perioadă este indicată folosirea tratamentului antidotic, căci mai tîrziu, în perioada anurică, este ineficace : tratamentul va fi dirijat spre epurarea extrarenală.

Tratamentul etiologic presupune :

1) Combaterea hipovolemiei, mai ales în cazul insuficienței circulatorii acute, cu sînge sau substituenți de plasmă. Se vor evita dextranii, contraindicați în oligoanurie, întrucît pot agrava sindromul. În schimb se pot folosi cu succes produsele de gelatină (Marisang).

2) Combaterea stării infecțioase prin antibiotice cu spectru larg, înlăturînd pe cît posibil pe cele nefrotoxice. Efectuarea unei antibiograme, atît din focarul infecțios cît și din hemocultură și urocultură, constituie un ghid prețios.

3) Combaterea hemolizei acute, obiectiv extrem de important, însă greu de realizat, mai ales în cazurile grave. Măsurile terapeutice sînt relativ restrînse : exsanguinotransfuzia și corticoterapia. Exsanguinotransfuzia este indicată în intoxicațiile cu substanțe hemolitice.

În vederea prevenirii coagulopatiei de consum trebuie folosită de la început heparina (2 500 u la 4 ore), alcalinizarea eficientă și trasylolul (în prefuzie continuă). Corectarea

Scanned with OKEN Scanner

anemiei se realizează prin administrare de masă eritrocitară.

Tratamentul de întreţinere, în perioada de anurie urmăreşte menţinerea unei homeostazii cît mai perfecte. Scopul spre care se tinde este păstrarea unui echilibru hidromineral şi acidobazic, cît şi a unui echilibru nutriţional.

În menţinerea unui bilanţ hidric echitabil este foarte importantă cîntărirea zilnică, fiind cunoscut că prin catabolism se pierd zilnic 200-300 g masă tisulară.

Restricţia aportului de sodiu este de maximum 1 g/zi în oligoanurie ; numai după reluarea diurezei aportul poate creşte la 5-7 g/24 ore. În cazul cînd se bănuieşte o insuficienţă renală funcţională, prin deshidratare extracelulară, administrarea de sare se va face cu prudenţă, cu o urmărire atentă.

Restricţia de potasiu trebuie să fie totală în anurie sau chiar cînd diureza ajunge la 300-500 ml/24 ore, căci datele de laborator pot fi eronate, ca urmare a unei hiperhidratări. Hemodializa echilibrează cel mai bine hiperpotasemia ; răşinile schimbătoare de ioni (Resonim A) necesită un interval de 8-12 ore (15-30 g/zi) pentru atingerea efectului, nivelul potasiului scăzînd lent.

Corectarea acidozei, de obicei metabolice, se efectuează prin soluţii de bicarbonat de sodiu 8,4%. Dacă ph-ul indică o virare spre acidoză accentuată este necesară hemodializa. În acidozele mixte este foarte importantă asocierea ventilaţiei mecanice.

Alimentaţia are o pondere mare în insuficienţa renală acută. Catabolismul accentuat implică un aport caloric adecvat (peste 2 000 cal/24 ore), obiectiv greu de realizat dată fiind inapetenţa bolnavilor şi tulburările digestive, uneori foarte grave. Rămîne calea parenterală pe care se introduc soluţii glucozate, emulsii de lipide 20%, hidrolizate de proteine concentrate ce conţin 1-1,5 g azot la 100 ml (Aminosteril KE).

COMPLICAŢIILE INSUFICIENŢEI RENALE ACUTE

1. *Pulmonare :* insuficienţa renală acută influenţează plămînul printr-o serie de modificări clinico-biologice :

— Edemul pulmonar interstiţial este relativ frecvent. Cauza o formează creşterea volumului extracelular şi permeabilitatea capilară crescută (vezi „Pulmonul de şoc").

— Acidoza metabolică induce suprasolicitarea funcţională a plămînului în scopul menţinerii unui echilibru acido-bazic în limite normale.

— Anemia cvasiconstantă din cadrul insuficienţei renale acute acţionează sub diverse modalităţi asupra plămînului. Suprasolicitarea funcţională pentru a compensa scăderea de transportor a O_2 nu asigură O_2 în cantităţi adecvate unui travaliu respirator crescut, induce un debit cardiac mărit care, la rîndul lui, creşte perfuzia pulmonară, putînd astfel modifica raportul $\dot{V}/\dot{Q}$.

— Sindromul hemoragipar, sub forma unor deficienţe de coagulare sau ale factorilor vasculari, modifică schimburile gazoase la nivelul membranei alveolocapilare, determinînd hemoragii interstiţiale, dar şi în lumenul bronşic cu obstrucţie secundară.

— Capacitatea de apărare a pulmonului scade datorită unor factori : sistemul de transport bronşic îşi micşorează eficienţa în condiţiile

Scanned with OKEN Scanner

suprasolicitării funcționale pulmonare, se modifică atît cantitatea, cît și calitatea mucusului bronșic, se produce deficiența sistemului de sinteză a surfactantului.

— Toxicitatea pulmonară a O_2 se poate instala la bolnavii ventilați prelungit cu oxigen.

— Intubația traheală sau traheostomia determină, de regulă, bronhopneumonie.

Tratamentul complicațiilor respiratorii trebuie să cuprindă întregul arsenal de măsuri intensive, începînd cu oxigenoterapia, ventilația artificială pînă la oxigenoterapia hiperbară sau oxigenatorul cu membrană (vezi tratamentul pulmonului de șoc).

2. *Complicațiile infecțioase* impun :

— antibioterapie ;

— asanarea focarelor septice ;

— prevenirea unor infecții ce țin de terapeutică : traheostomie, shunturi arterio-venoase, cateterizări venoase etc.

3. *Complicațiile hemoragice* se manifestă prin : gingivoragii, conjunctivite hemoragice, epistaxis rebel, hemoragii digestive — cele din urmă fiind greu de stăpînit și constituind uneori cauza de deces. Acestea impun hemostaza locală, administrarea de hemostatice (și vasculotrope) (EAC, venostat, dicynone, fitomenadion) și trombină local.

4. *Complicațiile neuropsihice* se manifestă prin : halucinații, stări de agitație psihomotorie și convulsii. Cauzele pot fi multiple, de la dezechilibre hidro-minerale cu răsunet asupra creierului, pînă la tulburări vasculare la nivel cerebral, microhemoragii, microtromboze. Se pot stăpîni prin administrarea de butirofenone (Droperidol).

5. *Complicațiile digestive* sînt frecvente și se manifestă prin vărsături și diaree. Ele agravează starea generală prin dezechilibrul hidro-ionic ce-l provoacă. Antiemeticele nu prea au efect asupra vărsăturilor, pe cînd antidiareicele pot fi folosite cu mai mult succes. Dehidrobenzperidolul este cel mai eficient în terapia vărsăturilor.

HEMODIALIZA ÎN INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ

Este o armă terapeutică redutabilă care vizează atît tratamentul insuficienței renale propriu-zise, cît și tratamentul intoxicației (epurarea organismului de toxic) [6, 30, 36].

În ceea ce privește tehnica și indicațiile hemodializei vezi capitolul „Hemodializa în intoxicațiile acute".

BIBLIOGRAFIE

1. BAETJER, A. M. : *Dehydratation and susceptibility to toxic chemicals*, Arch. Environ. Health., *1973*, 26, 2, 61.
2. BARONE, C., CITTADINI, A., GALEOTTI, T., TERRANOVA, T. : *Effect of intoxication induced in rat liver by carbon tetrachloride, Ethionine, and white phosphorus on the level of microsomal cytochrome b5 and P 450*, Experientia, *1973*, 29, 1, 73.
3. BAYLAND, E., CHASSEAUD, L. F. : *The role of glutathione and S-transferases in mercapturic acid biosynthesis*, Adv. Enzimol., *1969*, 32, 173.
4. BREMMER, I. : *Heavy metal toxicities*, Quarterly Rev. Biophys., *1974*, 7, 1, 75.

Scanned with OKEN Scanner

5. BHOOPATHI, B., OSTAPOWICZ, F., DEL'ROSARIO, L. : *Fluothane (Halothane) anesthesia and acute hepatic toxicity,* Mol. Med., *1974,* 71, 581.
6. BISMUTH, C., FRÉJAVILLE, J. P., PEBAY-PEYROULA, F. : *La réanimation des intoxications aiguës,* Ed. J.B. Baillère, Paris, *1973.*
7. BROWN, R. B. jr., SIPES, G., SAGALYN, A. N. : *Mechanisms of acute hepatic toxicity of floroform, halothane, and glutathione,* Anesthesiology, *1974,* 41, 6, 554.
8. CAPRINO, I., TOGNA, G. : *Toxicological aspects of dimethyl-ether,* Eur. J. Toxicol., *1975,* 8, 5, 287.
9. CASTRO, J. A., de FERREYRA, E. C., de CASTRO, C. R., DIAZ-GOMEZ, M. I., D'ACORTA, N., de FENOS, O. M. : *Studies on the mechanism of cystamine prevention of several liver structural and biochemical alterations caused by carbon tetrachloride,* Toxicol. Appl. Pharmacol., *1973,* 24, 1, 1.
10. CASTRO, J. A., CIGNOLI, E. V., de CASTRO, C. R., de FENOS, O. M. : *Prevention by cystamine of liver necrosis and early biochemical alterations induced by carbon tetrachloride,* Biochem. Pharmacol., *1972,* 21, 49.
11. COOPER, S. D. and FEUER, G. : *Effects of drugs or hepatotoxins on the relation between drug-metabolizing activity and phospholipids in hepatic microsomes during choline deficiency.* Toxicol. Appl. Pharmacol., *1973,* 25, 1, 7.
12. DRAYER, E. D. : *Pathways of drug metabolism in man,* Med. Clin. North. Am., *1974,* 58, 5, 927.
13. DROTMAN, E. B. : *A study of kinetic parameters for the use of serum ornithine carbamyltransferase as an index of liver damage,* Fd. Cosmet. Toxicol., *1975,* 13, 649.
14. EVREUX, J. C., MOTIN, J., ROCHE. L., VINCENT, V. : *Précis de toxicologie clinique,* Masson & Cie, Paris, *1968.*
15. FLOERSHEIM, L. G. : *Treatment of experimental poisoning produced by extracts of Amanita phalloides,* Toxicol. Appl. Pharmacol., *1975,* 34, 499.
16. GELEHRTER, T. D. : *Enzyme Induction,* New Engl. J. Med., *1976,* 294, 522.
17. HALEY, J. T. : *Vinylidene chloride : A review of the literature,* Clin. Toxicol., *1975,* 8, 6, 633.
18. HALEY, J. T. : *Vinyl chloride : how many unknown problems ?,* J. Toxicol. Environ. Health., *1975,* 1, 47.
19. KOCH-WESER, J. : *Chemical intoxications.* In : *Harrison's principles of internal medicine, Williams* & Wilkins, Baltimore, *1974,* 6, 1, 648.
20. KORSRUD, G. O., GRICE, H. G., GOODMAN, T. K., KHIPFEL, E. J., McLOUGHLAN, J. M. : *Sensivity of several serum enzymes for the detection of thioacetamide, dimethylnitrosamine and diethanol-amine-induced liver damage in rats,* Toxicol. Appl. Pharmacol., *1973,* 26, 2, 299.
21. LITCHFIELD, M. H. and GARTLAND, C. J. : *Plasma enzyme activity and hepatocellular changes in the Beagle dog after single and repeated administration of carbon tetrachloride,* Toxicol. Appl. Pharmacol., *1974,* 30, 1, 117.
22. MALING, H. M., HIGHMAN, B., WILLIAMS, M. A., SAUL, W., BUTLER, W. M. jr., BRODIE, B. B. : *Reduction by pretreatment with dibenamine of hepatotoxicity induced by carbon tetrachloride, thioacetamide or dimethylnitrosamine,* Toxicol. Appl. Pharmacol., *1974,* 27, 2, 380.
23. MITCHELLE, R. J., THORGEIRSSON, S. S., POTTER, Z. W., JOLDOW, I. D., KEISER, H. : *Acetaminophen-induced hepatic injury : protective role of glutathion in man and rationale for therapy,* Clin. Pharmacol. Ther., *1974,* 16, 4, 676.
24. PANKOW, D., PFORDTE, K., PONSOLD, W. : *Combined effect of carbontetrachloride and carbon monoxide on the activity of leucine aminopeptidase and transaminases in plasma of the rats,* Toxicol. Appl. Pharmacol., *1973,* 25, 310.
25. PRESCOTT, L. F., PARK, J., PROUDFORD, A. T. : *Cysteamine for paracetamol poisoning,* Lancet, *1976,* 1, 357.
26. RECKNAGEL, R. O., AGAZIO, G., KOCH, R. R., GLENDE, E. A. jr. : *Hepatotoxins.* In : *Liver,* Editor Gall Edword, Ed. Williams & Wilkins, Baltimore, *1973.*
27. REYNOLDS, E. S. and MOSLEN, M.T.: *Chemical modulation of early carbon tetrachloride liver injury,* Toxicol. Appl. Pharmacol., *1974,* 29, 3, 377.
28. SAITO, F. U., KOCSIS, J. J. and SNYDER, R. : *Effect of benzene on hepatic drug metabolism and ultrastructure,* Toxical. Appl. Pharmacol., *1973,* 26, 209.

Scanned with OKEN Scanner

29. SCHRIEWER, H., KLUSENER, H. and RAUEN, H. M. : *Methylating reactions on microsomal phospholipids in rat liver intoxicated with carbon tetrachloride*, Experientia, *1975*, 31, 1319.
30. SCHWRZBECK, F. und KÖSTERS, W.: *Extrakorporale Hämoperfusion bei akuter Tetrachlor Kohlenstoff-Vergiftung*, Arch. Toxicol., *1976*, 35, 207.
31. SICOT, C., BISMUTH, C., FRÉJAVILLE, J. P., BRTHELOT, P., RUEFF, B., BENHAMOU, J. P. : *Les hépatites toxiques*, Rev. Franç. Etud. Clin. Biol., *1969*, 14, 192.
32. SIMON, A. F., POCKERING, K. L. : *Acute yellow phosphoral poisoning.* J. Am. Med. Assoc., *1976*, 235, 13, 1343.
33. SKREB, Y. and HABAZIN-NOVAK, V. : *Reversible inhibition of DNA, RNA and protein synthesis in human cells by lead chloride*, Toxicol., *1975*, 5, 167.
34. SOHEL, M. S., BRAHAMANKAR, D. M., CHOPDE, C. T., DORLE, A. K. : *Influence of adrenergic blockers and antilipemic agents an pharmacodynamic actions of morphine in carbon tetrachloridetreated rats*, Toxicol. Appl. Pharmacol., *1974*, 27, 3, 477.
35. THOMAS, F. B. : *Chronic aggresive hepatitis induced by Halothane*, Ann. Int. Med., *1974*, 81, 487.
36. TRAUTMANN, A. : *Dialysis of medicines and poisons*, Med. Klin., (Münch.), *1972*, 67, 43, 1410.
37. TRUHAUT, R., THEVENIN, M., WARNET, J. M., CLAUDE, J. R. et PHU LICH, N. : *Étude biochimique preliminaire de l'hépatotoxicite du tetrachloro-1, 1, 2, 2-ethane chez le rat Wistar. Influence du sexe*, Eur. J. Toxicol., *1975*, 8, 3, 175.
38. UEHLEKE, H. and WERNER, T. : *A comparative study on the irreversible binding of labeled halothane, trichlorofluoromethane, chloroform and carbon tetrachloride to hepatic protein and lipids „in vitro" and „in vivo"*, Arch. Toxicol., *1975*, 34, 289.
39. WEILLER, J., WILKENNING, M., CARLI, M., MUGNEVET, P., CAILLARD, B. : *Insuffisance rénale aiguë au cours d'un traitement par l'association de gentamicine et de céphalotine*, Therapie, *1975*, 30, 621.

Scanned with OKEN Scanner

5. ENCEFALOPATIILE ACUTE TOXICE

NICULAE SITCAI
și *ALEXEI FLORESCU*

Noțiunea de „encefalopatie acută toxică" definește o categorie polimorfă de sindroame neurologice și neuro-psihice datorate unei perturbări *persistente* structurale și funcționale ale unor formațiuni din sistemul nervos central, evoluînd în contradicție cu absența sau scăderea progresivă din circulație a toxicului cauzal. Persistența fenomenelor (datorată adeseori unor leziuni secheleare) este de cele mai multe ori limitată în timp, putînd dura însă și luni de zile.

Coma toxică se diferențiază de encefalopatia acută toxică, prin faptul că starea de comă toxică propriu-zisă este strict dependentă de nivelul sanguin și tisular de toxic, concentrații care se află într-un echilibru dinamic. Aceasta presupune reversibilitatea absolută „ad integrum" prin epurarea toxicologică efectuată în timp util și tratamentul nespecific adjuvant.

CIRCUMSTANȚE ETIO-PATOGENICE

Producerea encefalopatiei acute toxice presupune alterarea profundă a funcției, structurii sau reglării unor procese fundamentale pentru funcția neuronală : metabolismul hidrocarbonat, respirația celulară, cuplarea fosforilării oxidative, sinteza acizilor nucleici, sinteza și eliberarea neuro-transmițătorilor, cît și recaptarea lor, mecanismele bioelectrice de membrană și selectivitatea barierei hemato-encefalice.

Uneori toxicele pot acționa specific asupra unuia dintre procesele enunțate, de exemplu, decuplarea fosforilării oxidative de către dinitrofenol sau blocarea respirației celulare de către cianuri.

În alte cazuri toxicele acționează ca inhibitori polienzimatici, asupra enzimelor implicate în diferite procese metabolice și funcționale, ca de exemplu metalele grele, fenotiazinele, substanțele organo-fosforice, agenții alchilanți etc.

Alte toxice produc, prin degradare enzimatică, metaboliți toxici activi care determină alterarea profundă a

Scanned with OKEN Scanner

structurilor membranare, în special prin denaturarea stratului lipidic al acestora (alcoolul metilic, etilen-glicolul şi propilen-glicolul, derivaţii halogenaţi ai unor hidrocarburi).

În multe cazuri natura precisă a perturbărilor biochimice şi fiziologice este, fie necunoscută, fie polimorfă [19]. În general aceste perturbări se datoresc : a) diminuării aportului de substrat sau de oxigen; b) perturbării mecanismelor de utilizare enzimatică a substratelor sau oxigenului ; c) alterării funcţiei sau sintezei acizilor nucleici ; d) lezării integrităţii structurale a citomembranelor şi implicit a enzimelor membranare ; e) inhibiţiei sau blocării unor enzime solubile cu rol metabolic sau de sinteză a mediatorilor chimici ; f) inducerii unor deficienţe grave de cofactori enzimatici esenţiali : g) interferenţei cu acţiune reglatoare a neuro-transmiţătorilor cerebrali [19, 25].

În tabelul nr. 11 sînt prezentate principalele mecanisme de producere a encefalopatiei toxice şi exemplificate cele mai importante toxice incriminate.

Tabelul nr. 11. MECANISMELE DE PRODUCERE A ENCEFALOPATIEI ACUTE TOXICE [19]

Mecanismul principal	Agenţii toxici cauzali
Diminuarea aportului de glucoză :	Insulina (supradozaj Alcoolul Amanitina Biguanidinele Dextropropoxifenul I.M.A.O. Fosforul Sulfonilureea T.H.A.M. (supradozaj)
Diminuarea aportului de oxigen :	Oxidul de carbon Gazele şi vaporii toxici (E.P.A.) [32] Agenţii methemoglobinizanţi (pentru detaliere vezi tabelul nr. 2) Agenţii hemolizanţi (pentru detaliere vezi tabelul nr. 3)
Diminuarea aportului global sanguin prin :	
— colaps hipovolemic :	Colchicina Faloidina şi faloina Enterotoxina stafilococică
— colaps ganglioplegic :	Hidralazina Hexametoniul Mecamilamina Trimetafanul Iodura de oxapropaniu Pentametoniul Azametoniul Tetraetilamoniul
— colaps vasoplegic :	Colchicina Barbituricele cu acţiune rapidă Meprobamatul Fenotiazinele
— colaps cardiogenic :	Antidepresoarele triciclice Barbituricele Propranololul Chinidina Ajmalina Procainamida Difenilhidantoina
Perturbări hidroionice grave ale mediului interstiţial şi intracelular, determinînd :	
— alterarea electrogenezei :	Magneziul Agenţii chelatori Etilen-glicol
— substituţie ionică :	Bromurile Alcoolul
— depleţie de K+ şi Mg++ :	Acizii organici Organo-fosforice Hiperhidratarea

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 11 — continuare

Mecanismul principal	Agenţii toxici cauzali
Perturbarea enzimatică a ciclului Krebs :	
— inactivarea piruvat-oxidazei (blocarea, acidului lipoic, SH-dependent):	Plumbul Arsenul Mercurul Cuprul
— aminarea alfa-keto-glutaratului :	Clorura de amoniu Amoniacul
— inhibiţia competitivă de substrat (cetoacizi) :	Acetoacetatul Aloxanul
— alte mecanisme :	Vezi tabelul nr. 4
Blocarea respiraţiei celulare :	Oxidul de carbon Cianurile şi acidul cianhidric Cianogenul
Decuplarea fosforilării oxidative :	Dinitrofenolul Actinomicina D Barbituricele (?)
Alterarea sintezei acizilor nucleici :	Agenţii alkilanţi Colchicina Citostaticele Adriamicina Cloramfenicolul Bromura de etil
Denaturarea lipidelor membranare :	Alcoolul metilic Solvenţii organici Hidrocarburile halogenate
Deficienţe de cofactori enzimatici :	
— vitamina B_6 (piridoxina)	Hidrazida izo-nicotinică
— vitamina B_1 (thiamina)	Alcoolul (pe fond cronic)
— vitamina B_2 (riboflavina)	Blocată funcţional prin inhibiţia flavoproteinelor de către : Barbiturice Cloral-hidrat Cloretonă Avertină Uretan
Interferenţe cu acţiunea mediatorilor :	
— colinergici	Organo-fosforice
— adrenergici	LSD-25, Mescalina,
— serotoninergici	Harmina
— dopaminergici	Amfetaminele
— acid gamahidroxibutiric	Butirofenonele esterii fosforici biciclici oxigenul pur stricnina bicuculina toxina tetanică

Tabelul nr. 12. PRINCIPALELE SUBSTANŢE METHEMOGLOBINIZANTE [6]

Acetanilida	Dimetilanilina	Nitratul de amil, de propil
Acetestul	Dinitratul de etilen-glicol	Nitritul de amil, de etil
Aminofenolii	Dinitrobenzenul	Nitritul de sodiu, de potasiu
Aminochinoleinele	Difenilamina	Nitroanilina
Anilina	Fericianura	Nitrobenzenul
Benzidina	Ferocianura	Nitrofenolii
Cloratul de potasiu	Fluoresceina	Nitrotoluenii
Cloratul de sodiu	Fenilhidrazina	Nitroetanul, nitropropanul
Cloroanilina	Fenilhidroxilamina	Rezorcinolul
Cloronitrobenzenul	Hidrochinona	Toluidina
Dietilanilina	Hidrazina	

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 13. PRINCIPALELE SUBSTANȚE TOXICE HEMOLIZANTE [6]

Acetilfenilhidrazina	Hidrogenul arseniat	Fenil-hidrazina
Alcoolul izopropilic	Hidrogenul stibiat	Propoxietanolul
Amfotericina B	Heptaclorul	Plumbul
Butoxietanolul	Hidrochinona	Pirogalol
Citralul	Metil-dopa	Resorcinol
Sărurile de cupru	Naftalenul	Santonina
Dinitrobenzenul	Nitroanilina	Veninurile de viperide
Griseofulvina		

Tabelul nr. 14. INHIBITORII ENZIMELOR IMPLICATE ÎN METABOLISMUL GLUCOZEI [19]

Enzima	Toxice inhibitorii
Hexokinaza	N-acetil glucosamina
Fosfoglucomutaza	Fluorul, metalele grele
Fosfofructoizomeraza	6-fosforil gluconic acid
Fosfofructokinaza	Iodoacetatul
Aldolaza	Metalele grele
Triozofosfatizomeraza	Fosfații
Triozofosfat-dehidrogenaza	Iodoacetatul, Iodobenzonatul, metalele grele, agenții oxidanți
Enolaza	Fluorul, calciul
Piruvat-kinaza	Sodiul, calciul
Aconitaza	Fluorocitratul, orto-fenantrolina
Isocitric-dehidrogenaza	Difenil-clorarsina
Oxalosuccinic-decarboxilaza	Pirofosfații
Alfacetoglutaric-dehidrogenaza	Arseniții, hidroxilamina
Succinic-dehidrogenaza	Etil-iodo-acetat
Fumaraza	Tiocianatul, iodul
Malic-dehidrogenaza	Oxaloacetatul
Lactic-dehidrogenaza	Iodul
Glutamic-dehidrogenaza	Metalele grele
Aspartaza	Agenții chelatori (etilendiamina, oxalatul, pirofosfatul)
Succinoxidaza	Derivații arsenului trivalent
Citocrom-oxidaza	Oxidul de carbon, cianurile

Din datele prezentate mai sus reiese, pe de o parte, multitudinea mecanismelor generale sau directe de afectarea metabolismului neuronal cerebral și, pe de altă parte, intricarea acestor mecanisme în cazul majorității toxinelor incriminate.

Deci, aproape toate tipurile de toxice cu activitate farmacologică sau toxicologică ridicată, sînt susceptibile să producă, printr-un mecanism sau altul, encefalopatia acută toxică. Această capacitate este determinată de următorii factori esențiali : neurotropismul toxicului (neurotoxinele bacteriene sînt active în doze de micrograme), specificitatea acțiunii (de exemplu cianurile sînt active în doze

Scanned with OKEN Scanner

de 10-100 mg, doza letală fiind cuprinsă între 50-100 mg), caracteristicile fizico-chimice, în special liposolubilitatea toxicului și mai ales produsul dintre concentrația toxică și timpul de persistență a acestei concentrații. Rezultă deci că, cele mai frecvente circumstanțe clinice de producere a encefalopatiei toxice sînt: comele toxice prelungite, internate tardiv sau cu complicații cardio-respiratorii necorectate în timp util; comele toxice în care domină unul din efectele specifice desemnate mai sus, pentru o perioadă mai lungă de timp (de exemplu colapsul ganglioplegic refractar, ineficiența cardiacă prelungită, hipoxemiile refractare toxice, methemoglobinemiile prelungite, inhibiția polienzimatică prin metale grele, substanțe organo-fosforice sau fenotiazine etc.); intoxicațiile acute în care epurarea compartimentului tisular este ineficientă, tardivă sau nerealizată (de exemplu intoxicațiile acute cu oxid de carbon, care nu au beneficiat de oxigenoterapie hiperbară); intoxicațiile acute cu neurotoxine specifice ce se fixează rapid la nivel neuronal și beneficiază numai parțial de măsuri antidotice (Amanita Phalloides, neurotoxinele microbiene etc.); intoxicațiile acute în care mijloacele antidotice pătrund foarte greu în bariera hemato-encefalică (organo-fosforice), devin incapabile de a chela toxicul (tetraetilul de plumb) sau se aplică prea tîrziu (methemoglobinizantele, amanitina).

ASPECTE CLINICE GENERALE

Encefalopatia toxică debutează odată cu momentul în care, fie datorită efectelor directe ale toxicului fie datorită dezvoltării unor factori nespecifici agravanți, se produc leziuni ireversibile la nivel infrastructural neuronal. Acest moment este practic insensibil clinic. Cu cît neurotropismul toxicului este mai accentuat, specificitatea acțiunii mai ridicată sau doza toxică mai mare, cu atît debutul este mai apropiat de începerea comei. Considerația este importantă pentru că ea motivează precocitatea și intensitatea acțiunilor terapeutice de epurare sau antidotism toxicologic, în intoxicațiile cu substanțe neurotoxice reputate. Din acest moment evoluția encefalopatiei toxice devine disjunctă față de evoluția intoxicației sau comei toxice propriu-zise.

Semnele toxicologice specifice substanței incriminate scad ca intensitate, dozele circulante de toxic se micșorează sau chiar revin în jurul valorilor normale, în timp ce sindromul neuro-psihic devine dominant și se agravează progresiv. Frecvent se înregistrează procesul denumit „recădere", pentru a ilustra, pe de o parte, o perioadă inițială de evoluție favorabilă, iar pe de altă parte sensul negativ și progresiv al evoluției encefalopatiei.

Trebuie menționat faptul că în cadrul perioadei de recădere pot domina și alte visceropatii lezionale: *miocardopatia lezională* (recurentă, ca, de exemplu, în intoxicațiile cu substanțe organo-fosforice [7], fosgen [40] sau heroină [45], *hepatopatia citolitică* (în intoxicațiile cu solvenți organici halogenați [38] sau cu pesticide organo-clorurate), *pneumopatia edematoasă interstițială* (în intoxicațiile acute cu oxid de carbon [1], gaze, vapori toxici de combustie [64], halogeni și acizi halogenați [64], săruri de cadmiu [46] etc.).

Cu cît implicațiile alterărilor infrastructurale se repercută mai direct

Scanned with OKEN Scanner

asupra metabolismului energetic neuronal (glicoliza, respirația celulară și cuplarea fosforilării oxidative), cu atît sindromul neurologic devine mai apropiat semiologic cu coma hipoglicemică sau hipoxică.

Structurile cerebrale vor fi afectate în ordine descendentă, de la cortextul cerebral și cerebelos către bulb și măduva spinării [19].

În cazurile grave, la debut, se remarcă numai persistența „inexplicabilă" a profunzimii comei în pofida terapiei curente de epurare toxicologică (intoxicațiile acute cu depresoare centrale).

Diagnosticul clinic de encefalopatie toxică devine evident atunci cînd se produc : agravarea stării de conștiență sau aprofundarea comei, apariția de fenomene motorii care evocă eliberarea (dezinhibarea) nucleilor motori subcorticali (mișcări arhaice, „grasping"; contracții mioclonice, agitația motorie), modificarea sensibilității prin dezinhibarea talamică (hiperreflexivitate nociceptivă) și dezvoltarea de simptoame vegetative prin dezinhibiția nucleilor simpatici hipotalamici (exoftalmie periodică, midriază medie cu reflex fotomotor prezent, tahicardie, tahipnee, salivație și perspirații abundente, „flush" facial).

În condițiile unei terapii eficiente, tabloul clinic devine pentru cîteva zile staționar, după care poate căpăta un curs ascendent de recuperare a funcțiilor neuro-psihice. Deseori pot persista sindroame neurologice de decorticare parțială sau totală, moartea producîndu-se tardiv, prin complicații septice sau cardio-respiratorii.

În cazul unei evoluții necontrolate (come depistate tardiv) sau a ineficienței terapeutice se produce un sindrom neurologic grav, evocînd lezarea importantă a diencefalului și eliberarea nucleilor trunchiului cerebral (sindromul de decerebrare). Aceasta debutează prin semne de leziuni pedunculare, cu diminuarea reflexivității la durere pînă la abolirea completă, cu spasme tonice și spasme de torsiune, cu mișcări independente ale globilor oculari și apariția reflexului Babinski bilateral. Urmează semne de lezare pontină (spasme ale extensorilor) și eliberarea nucleilor vegetativi parasimpatici bulbari (mioză punctiformă, lipsa reflexului fotomotor, bradicardie, depresie respiratorie, abolirea reflexivității vasomotorii [19].

În intoxicațiile acute cu substanțe decuplante ale fosforilării oxidative se suprapune un simptom major — hipertermia de tip central (matinală), aceasta reprezentînd un semn neurologic de gravitate extremă.

Investigarea complexă a metabolismului central [59] demonstrează faptul că, în condițiile unui flux sanguin cerebral normal sau scăzut, extracția cerebrală de oxigen se micșorează, consumul cerebral de glucoză se reduce (și de asemenea, scad extracția cerebrală a glucozei, acidului lactic și acidului piruvic), crescînd raportul acid lactic/acid piruvic și micșorîndu-se pH-ul LCR. Excepție fac intoxicațiile acute cu substanțe decuplante ale fosforilării oxidative, în cazul cărora se determină un consum cerebral de oxigen de 2-3 ori mai mare și un randament respirator redus (dinitrofenol, dinitrocrezol, pentaclorofenol, cincofen, oxizi de cadmiu, zinc, plumb, nichel).

În intoxicațiile acute cu oxid de carbon s-a putut determina o corelație directă între profunzimea afectării stării de conștiență la internare și timpul de latență pînă la debutul fenomenelor de encefalopatie toxică

Scanned with OKEN Scanner

[49]. Aprecierea obiectivă a acestei perioade a fost posibilă prin înregistrarea timpului de latență de la dispariția COHb din sînge. Multe dintre comele oxicarbonice se internează în serviciile toxicologice specializate cu valori normale ale COHb. În aceste cazuri, fenomenele neurologice dominante aparțin encefalopatiei toxice. Eficiența oxigenoterapiei hiperbare în cazurile respective este limitată la o recuperabilitate de numai 7%-40% [42]. Indicele de recuperabilitate descreşte progresiv, invers proporțional cu timpul pînă la aplicarea tratamentului specific. În intervalul de 10-12 ore de la debutul comei oxicarbonice, oxigenoterapia hiperbară are o eficiență maximă (70-100%) constituind pivotul terapeutic. După 12 ore de la debutul comei, perioadă socotită critică pentru instalarea encefalopatiei toxice, recuperarea poate fi obținută numai prin aplicarea unui tratament complex [58] al encefalopatiei instalate.

Aceste considerații sînt valabile și în alte intoxicații care interferă cu aportul cerebral de oxigen sau de substrate (methemoglobinizante, gaze utilitare etc.).

În cazul toxicelor inhibitorii enzimatice (metale grele, halogeno-acetați, fluor, iod, organo-fosforice, fenotiazine, I.M.A.O. etc.) sau a toxicelor care interferă cu acțiunea mediatorilor chimici (LSD-25, amfetamine), producerea encefalopatiei toxice este dependentă de doză și de timpul de acțiune.

LSD_{25} și alți derivați ergotici pot determina leziuni ireversibile în cazul intoxicațiilor acute cu doze apropiate de dozele letale.

Toxicele care produc depleție de cofactori enzimatici (alcoolul, hidrazida), de substrate (clorura de amoniu) sau de ioni (diuretice tiazidice și inhibitori ai anhidrazei carbonice) determină encefalopatia toxică în funcție de durata și ritmul administrării lor, chiar în doze farmacologice. În schimb, substanțele depresoare centrale (barbituricele, benzodiazepinele și carbamații) produc encefalopatia toxică în funcție de concentrația maximă sanguină și timpul de persistență a nivelurilor toxice circulante.

Tabelul nr. 15. PRINCIPALELE TIPURI DE ENCEFALOPATII, FRECVENT ÎNTÎLNITE ÎN PRACTICA TOXICOLOGICĂ [19, 22, 26, 49]

Tipul intoxicației	Agentul
Intoxicații acute inhalatorii :	Oxid de carbon Gaze utilitare Gaze toxice de combustie
Intoxicații acute cu depresoare ale S.N.C. :	Fenotiazine Barbiturice lente Benzodiazepine Meprobamat
Intoxicații acute cu metale grele :	Plumb Tetraetil de plumb Arsen Mercur
Intoxicații acute cu halogeni :	Bromuri Ioduri
Intoxicații acute cu solvenți organici :	Alcool metilic Acetonă Cloroform Tetraclorură de carbon
Intoxicații acute cu pesticide :	Organo-fosforice Organo-mercuriale Organo-clorurate
Intoxicații acute cu ganglioplegice	Guanetidină Hidralazină
Intoxicații acute cu toxice naturale :	Amanita Phalloides Toxină tetanică Alcool etilic
Toxicomani :	Heroină LSD-25 Amfetamine

Scanned with OKEN Scanner

ENCEFALOPATIA ACUTĂ OXICARBONICĂ [49, 24, 5, 43, 61]

Incidența sechelelor neuro-psihice la populațiile frecvent expuse la oxid de carbon (profesional) este de 10-30% [24, 49]. După intoxicația acută cu oxid de carbon pot supraviețui 60-75% din cazuri, dintre care 15-40% dezvoltă sechele neuro-psihice. Timpul de apariție a simptoamelor neuro-psihice se corelează direct cu: gradul afectării stării de conștiență, profunzimea comei, concentrația toxicului în aerul poluat și întîrzierea terapiei specifice.

În comele profunde encefalopatia debutează din primele ore, pe cînd în comele superficiale debutul poate să se manifeste clinic la 7-21 zile, deși bolnavul a fost externat asimptomatic.

Inhalarea de concentrații mici de oxid de carbon (50 ppm) poate produce perturbări ale funcției mezice. Concentrația maximă admisă este de numai 10-25 ppm, în funcție de vîrstă (copiii sînt foarte susceptibili la acțiunea CO).

La concentrații de 1% CO în aer se produce moartea în 10 minute. Concentrații de 0,2% determină rapid coma, iar concentrații de 0,01% produc cefalee frontală intensă. Aceasta din urmă este primul simptom clinic de encefalopatie. Ea există la debutul intoxicației și reapare odată cu producerea encefalopatiei toxice. Se asociază, de regulă, cu tulburări auditive (senzație de „uruitură") și vizuale (retina este formațiunea neurologică cea mai sensibilă).

Unele sindroame, precoce sau tardive, au o evoluție fluctuantă, care mimează depresia psihotică sau hysteria. Diagnosticul eronat de hysterie este motivat de modificările rapide ale stării de apraxie, agnozie, astazie-abazie și a stării amnestico-confabulatorii. Recuperarea unor astfel de cazuri poate dura de la cîteva zile pînă la 8 luni. Acești supraviețuitori ai intoxicației acute cu CO au curent la externarea inițială, examenul neuro-psihic negativ.

În cazurile grave debutul este precoce, bolnavii prezentînd sindromul clinic de recădere. În aceste situații investigațiile paraclinice demonstrează presiunea mărită a LCR. valorile crescute ale presiunii venoase centrale, modificările EKG de tip ischemic. Electroencefalograma prezintă în 90% din cazuri unde lente (2-5 cicli/sec.) cu voltaj scăzut, predominent în ariile frontale. Cu cît modificările EEG sînt mai severe, cu atît riscul sechelelor este mai ridicat. Refacerea traseului EEG este paralelă și constituie un indicator sigur de recuperare a bolnavului, primele semne (în comele profunde) fiind apariția undelor „de somn".

Modificările anatomo-patologice cele mai importante în coma oxicarbonică sînt: edemul cerebral, staza cerebrală, apariția de tromboze cu necroze secundare în substanța albă și leziuni grave ale substanței cenușii. Neuronii afectați în cel mai înalt grad sînt localizați în cornul Amon, hipocamp, globus pallidus, talamus și cortexul cerebelos. Localizarea și tipul acestor leziuni sînt similare cu leziunile produse de anoxie, hipoglicemie și intoxicația cu cianuri. Apariția sindroamelor apalic, peduncular și cerebelos traduc encefalopatia acută gravă [23].

Tardiv, se produc demielinizări (leucoencefalopatie anoxică) și necroze ale substanței albe. Acestea pot reproduce aproape toate tipurile de sindroame neurologice focale sau generalizate cunoscute.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul encefalopatiei acute oxicarbonice trebuie instituit sistematic, chiar de la scoaterea din mediu. Standardizarea tratamentului encefalopatiei acute postanoxice [58] permite o maximă eficiență a tratamentului antibiotic și epurativ realizat de oxigenoterapia hiperbară sau izobară, realizează o bună protecție antihipoxică (Piracetam) și contracarează fenomenele majore locale: edemul cerebral (steroizi și diuretice), staza cerebrală (tonicardiace și vasodilatatoare) și trombozele intravasculare (dextrani și heparină). Tratamentul își extinde eficiența și în intoxicațiile acute cu gaze utilitare, substanțe methemoglobinizante, hipoxemii refractare toxice, hipoglicemii etc.

ENCEFALOPATIA ACUTĂ FENOTIAZINICĂ [9, 22, 66]

Fenotiazinele sînt substanțele toxice depresoare centrale care produc cel mai frecvent sindromul de encefalopatie toxică, datorită efectelor inhibitorii polienzimatice cunoscute. Concomitent ele interferă cu mecanismele de recaptare neuronală ale aminelor cerebrale [35], avînd puternice efecte simpaticolitice.

Există o mare variabilitate individuală privind susceptibilitatea la efectele centrale adverse ale fenotiazinelor.

În faza inițială, intoxicația acută se caracterizează prin comă cu durată medie: de la 20 ore (Moditen) la peste 50 ore (Clorpromazina). Encefalopatia debutează mai tardiv decît coma propriu-zisă, în 20% din cazuri [22] simptoamele principale neuro-psihice fiind: hipertonia extrapiramidală, starea confuzională prelungită la trezire, hipotermia. În perioada de recuperare poate apărea o hipertermie de „rebound".

Persistența simptoamelor extrapiramidale (distonie de atitudine, trismus și protruzie linguală), după scăderea concentrației sanguine sub nivelul toxic, poate fi legată fie de dozele mari ingerate, fie de terapia cronică cu fenotiazine (levomepromazină, flufenazină, prometazină). Tulburările psihice (confuzia uneori asociată cu delir halucinator) au o durată de evoluție imprevizibilă, fluctuantă.

Toate aceste tulburări sînt spontan reversibile.

ENCEFALOPATIA ACUTĂ PRODUSĂ DE METALELE GRELE [8, 19, 22, 27, 56]

Din datele prezentate privind mecanismele de acțiune cerebrală a toxicelor, metalele grele apar ca toxice inhibitorii enzimatice a enzimelor — SH dependente și a enzimelor cu grupare funcțională carboxil, perturbînd cele mai profunde căi metabolice neuronale (tabelul nr. 4).

Letalitatea în intoxicațiile acute cu derivați organici sau anorganici de plumb este extrem de mare (mai ales la copii) și sechelele sînt foarte frecvente. Efectele cele mai comune sînt anemia (hemoliza și inhibiția sintezei de hemoglobină), tulburările digestive și neuropatia periferică. În schimb, cel mai sever efect, este producerea encefalopatiei toxice. La copii aceasta determină întîrziere mentală, convulsii recurente și perturbări motorii persistente toată viața. Orice intoxicație acută, chiar dacă plumbul este rapid eliminat, poate produce astfel de sechele definitive.

Scanned with OKEN Scanner

Simptoamele toxice nu se produc pînă la concentrații de 0,4 micrograme/ml sînge; ele apar la peste 0,8 micrograme/ml sînge și determină encefalopatie acută toxică la concentrații de 1-2 micrograme/ml.

Plumbul se absoarbe relativ greu prin tractul digestiv (10%) din doza ingerată; în schimb el se absoarbe rapid pe cale inhalatorie.

În condițiile unui mediu poluat cu 50 micrograme/m^3, plumbul se rezoarbe în cantitate de cca 345 micrograme/zi prin inhalare și 30 micrograme/zi prin dietă (alimente contaminate), realizînd concentrații sanguine ce depășesc 0,72 micrograme/ml de sînge. Aceasta explică frecvența mare a intoxicațiilor accidentale cu plumb la copii sau în mediul industrial, fără anamneză semnificativă de ingestie.

Intoxicațiile acute voluntare, în scop suicidal, se produc, mai ales cu tetraetil de plumb, acesta fiind utilizat ca agent detonant.

Encefalopatia saturnină este consecința resorbției rapide și importante a plumbului. Debutează cu o stare de iritabilitate extremă și ataxie, dezvoltînd rapid un sindrom confuzional cu perioade de delir. Convulsiile pot apărea la cîteva ore, culminînd cu starea de mal convulsiv. Simptomatologia evocă inhibarea funcției cortexului cerebral și cerebelos cu eliberarea nucleilor subiacenți.

Mortalitatea, la adult, sub tratament epurativ, este de 25%; dintre supraviețuitori 20% devin sechelari, iar 40% prezintă toată viața anomalii electroencefalografice. La intoxicații cu tetraetil de plumb mortalitatea este mult mai ridicată, dat fiind faptul că activitatea chelatorilor folosiți este limitată de cei patru radicali etil, iar derivații organici trec mai rapid bariera hemato-encefalică decît derivații anorganici.

Tratamentul specific constă în administrarea, în perfuzie, de EDTA calcic (1 g/zi în 500 ml glucoză 5%), în cure de 5 zile la interval de 5 zile, pînă la stabilizarea leziunilor, scăderea eliminării renale sub 1 mg/zi și a concentrației sanguine sub 0,7 mg ‰. Concomitent se administrează ioni de calciu care cresc mobilizarea plumbului și deci posibilitatea chelării lui. După efectuarea spălăturii gastrice se introduce în stomac o cantitate de 15-30 g de fosfați care duc la formarea fosfatului de plumb, compus foarte greu resorbabil.

Tratamentul simptomatic presupune perfuzarea de soluții glucozate cu ioni de K și Mg și administrarea de atropină și papaverină.

Mercurul poate fi socotit al doilea metal toxic ca gravitate și incidență toxicologică, ca risc de poluare și persistență a efectelor. Mercurul metalic nu este toxic decît prin injectare (determină encefalopatie letală). Vaporii mercurului metalic devin toxici prin oxidarea în ioni mercurici. Ca și în cazul plumbului, derivații organici sînt mai toxici, pentru că trec mai rapid bariera hemato-encefalică. Astfel, efectele neurotoxice vor predomina asupra celor nefrotoxice.

Metil-mercurul este cel mai agresiv derivat. Timpul de înjumătățire biologică a metil-mercurului este foarte lung (aproximativ 70 zile), eliminîndu-se numai 1% pe zi. Din totalul mercurului ingerat (ca metil-mercur) 10%-30% se concentrează în creier. Deoarece la o cantitate totală de 10-12 mg de Hg acumulat în creier se produc semne neurolo-

Scanned with OKEN Scanner

gice grave, rezultă că resorbţia a 100 mg de toxic determină forme severe de encefalopatie toxică. Aceasta ar putea corespunde la o ingestie a 200 g peşte/zi, contaminat cu 0,5 ppm Hg. Doza letală depăşeşte ingestia a 500 mg.

Efectele toxicologice sînt dominate iniţial de simptoamele digestive. Simptoamele propriu-zise de encefalopatie toxică debutează din a 3-a zi, de obicei paralel cu insuficienţa renală acută. Primele simptoame neuro-psihice constau în confuzie, delir halucinator şi ulterior comă, apărute după o perioadă de păstrare a stării de conştienţă, în care hipersalivaţia este chinuitoare şi nu poate fi contracarată morfologic; leziunile cerebrale se traduc prin edem cerebral şi leziuni capilare.

Deseori encefalopatia acută apare pe fondul unei encefalopatii cronice mercuriale caracterizate prin: eretismul mercurial (nelinişte, nervozitate, migrenă, incapacitate de memorizare), tremor mercurial (al degetelor, braţelor şi capului), enteropatia mercurială (salivaţie, stomatită, diaree) şi nefroza cronică. Aceste simptoame cronice se pot produce şi persistă timp de 4-6 luni şi după intoxicaţia acută masivă cu compuşi organo-mercuriali.

Tratamentul intoxicaţiei acute cu derivaţi ai mercurului constă în administrarea a 2-3 mg/kg de BAL (Surfactin, Dimercaprol) la interval de 4-6 ore, concomitent cu hemodializa precoce şi repetată zilnic pînă la o concentraţie de mercur sub 2 mg ‰, în sînge şi sub 1,2 mg ‰ în urină. Complexul BAL-Hg nu traversează membrana capsulei Bowmann şi nu poate fi eliminat decît prin dializa extrarenală.

ENCEFALOPATIA ACUTĂ BROMICĂ [27, 56]

Prin ingestia acută sau prin ingestia repetitivă de bromuri, în mediile biologice, ionul brom înlocuieşte treptat ionul clor, fiind mai hidrosolubil decît acesta. Din totalul de halogeni sanguini bromul reprezintă în mod normal 8-9%. Atingerea unei proporţii de 25-30% corespunde producerii unui sindrom toxicologic numit „bromism", acesta corespunzînd la concentraţii sanguine de cca 200 mg %. La unii pacienţi simptoamele toxice pot apărea de la 75-125 mg % şi ele sînt unanim prezente la concentraţii de 300 mg %. Encefalopatia acută se produce prin tulburarea electrogenezei neuronale. Simptoamele caracteristice constau în: obnubilare, halucinaţii, amnezie, hiporeflexie, stupor, sensibilitate nociceptivă redusă. Fenomenele sînt reversibile lent.

Tratamentul constă în diureză forţată, concomitent cu administrarea de Cl^- 4-5 g/zi şi hemodializă la concentraţii sanguine de peste 350 mg %.

ENCEFALOPATIA ACUTĂ TOXICĂ PRODUSĂ DE SOLVENŢII ORGANICI [11, 41, 60]

Solvenţii organici cei mai folosiţi sînt derivaţii halogenaţi ai hidrocarburilor cu număr mic de atomi, clorul fiind cel mai frecvent radical. Exemplul tipic este tetraclorura de carbon, substanţa hepatotoxică cea mai reputată, a cărui distribuţie preferenţială se produce în ţesutul adipos şi în ficat.

În afara acestor două ţesuturi, solvenţii organici halogenaţi se distribuie în stratul intern al citomem-

Scanned with OKEN Scanner

branelor tuturor celulelor și, în special, al țesutului cerebral. Mielina este și ea susceptibilă de a concentra solvenții organici, dată fiind constituția sa lipidică.

Prin concentrarea moleculelor hidrocarburilor halogenate, în stratul lipidic al membranei celulare neuronale, are loc o creștere a presiunii interne care determină expulzia apei din zona lipoproteică a acestor membrane. În consecință crește marcat rezistența electrică a membranelor și scade permeabilitatea lor, fenomene care determină efectul imediat al intoxicației — coma. În prima fază aspectul comei este similar anesteziei generale cu cloroform sau cu halotan, substanțe care sînt, dealtfel, buni solvenți organici.

Efectele secundare ale afectării permeabilității membranare sînt de maximă importanță în geneza encefalopatiei. Acestea constau în depleția neuronală de potasiu și magneziu (blocarea influxului potasic) și încărcarea celulelor cu sodiu și calciu. Efectul este legat probabil de inhibiția funcțională a celei mai importante enzime membranare: ATP-aza Na^+-K^+-dependentă (Mg^{++}-stimulată), prin modificarea structurii spațiale a suportului său proteic. Consecința principală a acestei perturbări ionice va fi diminuarea fosforilării oxidative mitocondriale (activarea mitocondriei necesitînd K). Creșterea sodiului citoplasmatic se însoțește de hiperhidratare neuronală (edem cerebral intracelular toxic). O altă consecință a afectării citomembranelor este perturbarea funcției reticulului endoplasmic și a enzimelor adiacente (glucozo-6-fosfataza). Efectul este predominent hepatic, scăzînd eliberarea glucozei (evocată de catecolamine) și determinînd hipoglicemie, care poate deveni majoră și agravează encefalopatia toxică. Hiperactivitatea centrală și medulară crește eliberarea suprarenală de catecolamine, agravează hipoperfuzia hepatică și se accentuează în cerc vicios hipoglicemia. Concomitent se instalează necroza hepatică centro-lobulară. Alterarea devine ireversibilă prin peroxidarea lipidelor, proces care se datorește activării tetraclorurii de carbon în radicali liberi de către enzimele microzomiale. Prin acest mecanism se produce încărcarea grasă hepatică cu insuficiență hepato-celulară consecutivă.

Coma hepatică datorată degenerescenței grase și necrozei centrolobulare hepatice este al doilea factor major de agravare a encefalopatiei toxice.

Tratamentul și prevenirea encefalopatiei în intoxicațiile acute cu solvenți organici presupune epurarea rapidă și energică a organismului, prin ventilație mecanică cu volume mari (solvenții organici fiind puternic volatili). Concomitent se administrează soluții glucozate repolarizante (glucoză-10%$_0$ + KCl^+ insulină), sulfat de magneziu, steroizi (pentru efectul anti-edem cerebral) și THAM (combaterea acidozei mixte). Prevenirea leziunilor hepatice este obligatorie. Aceasta se realizează prin administrarea de blocante adrenergice, agenți antilipemici și antioxidanți [60].

Blocantele alfa-adrenergice (dibenilina, regitina, tolazolina, hydergi-nul) previn în mod eficient hipoperfuzia hepatică și necroza centrolobulară consecutivă. De asemenea favorizează drenajul sanguin cerebral și epurarea toxicologică.

Agenții antilipemici nu previn mobilizarea adrenergică a lipidelor, dar limitează preluarea hepatică a aces-

Scanned with OKEN Scanner

tora. Se administrează heparină şi eventual acid nicotinic.

Folosirea agenţilor antioxidanţi [11] a cîştigat o fundamentare experimentală riguroasă. Administrarea de cistamină, cisteină sau dimetilnitrozamină [41] inhibă activarea tetraclorurii de carbon în radicali liberi. Astfel se previn: legarea ireversibilă a toxicului de lipidele mitocondriale, peroxidarea lipidelor membranare, depresia activităţii glucozo-6-fosfatazei şi distrucţia citocromului P-450.

ENCEFALOPATIA ACUTĂ TOXICĂ PRODUSĂ DE PESTICIDELE ORGANO-CLORURATE [4, 15, 25, 41]

Insecticidele organo - clorurate (DDT, HCH, Aldrin, Dieldrin etc.) sînt derivaţi cu toxicitate redusă pentru om. Doza toxică de DDT este de 10 mg/kg în ingestie acută. Dozele de 1 500 mg produc însă simptoame neuro-psihice grave (parestezii, tremor, hiperexcitabilitate). La doze mai mari se produc convulsii şi hipertermie. Severitatea acestor fenomene este paralelă cu concentraţia de insecticid din creier. Ca şi solvenţii organici, insecticidele organoclorurate sînt foarte liposolubile, fapt care explică concentrarea în grăsimi, ficat, creier.

Modificările neuro-psihice sînt reversibile. După faza iniţială de distribuţie urmează o fază de redistribuţie a toxicului spre ţesutul adipos şi ficat, scăzînd titrul cerebral.

Primele simptoame aparţin efectelor primare: eliberarea acetil-colinei la nivelul receptorilor colinergici centrali (cortex, corpii striaţi) determină convulsiile şi tremorul, iar eliberarea noradrenalinei la nivelul hipotalamic provoacă hipertermia. Ceilalţi mediatori nu sînt afectaţi în mod semnificativ, cu excepţia creşterii turn-overului serotoninei. Urmează o perioadă de encefalopatie de dezechilibru funcţional cu evoluţie asemănătoare evoluţiei postcritice (hipotonie, confuzie, astenie psiho-motorie) pînă la recuperarea ad-integrum.

Prevenirea depleţiei neuro-transmiţătorilor şi a simptoamelor majore poate fi obţinută prin administrarea de cicloheximidă, cît mai precoce, în timpul perioadei de latenţă (care este de 3-5 ore).

ENCEFALOPATIA ORGANO-FOSFORICĂ [2, 4, 6, 12, 13, 20-22, 25, 28, 30, 37, 47, 51]

Encefalopatia toxică este una dintre cele mai redutabile complicaţii ale intoxicaţiei acute cu substanţe pesticide organo-fosforice. Împreună cu paraliziile periferice, encefalopatia toxică face parte din categoria efectelor toxice întîrziate. Clasificarea chimică a pesticidelor organofosforice şi evidenţierea relaţiilor dintre structură şi activitatea neurotoxică întîrziată are repercusiuni de orientare terapeutică importante [21].

Substanţele organo-fosforice sînt cei mai activi agenţi anti-colinesterazici. Acestea blochează colinesterazele circulante (acetil-colinesteraza eritrocitară, pseudo-colinesterazele plasmatice) şi colinesterazele tisulare (acetil-colinesteraza membranară, pseudo-colinesterazele citoplasmatice).

Blocajul este iniţial reversibil, realizat printr-o legătură electrostatică, la centrul anionic al enzimei. Ulterior se realizează o legătură covalentă a radicalului —OH al serinei

din centrul esterazic, reactivarea făcîndu-se foarte lent. Blocarea concomitentă a ambilor centri enzimatici (somanul) face aproape imposibilă reactivarea [21] farmacologică. Refacerea activităţii colinesterazice se va face în acest caz prin regenerarea enzimei.

Pierzînd treptat radicalul acil şi radicalii alchil, alkoxi, mercapto etc., enzima devine fosforilată ireversibil, proces numit „aging" (îmbătrînire).

Blocarea acetil-colinesterazelor membranare perturbă indirect transmisia colinergică de la nivelul sinapselor neuro-musculare, ganglionare, spinale şi colinergice centrale, prin acumularea în exces a acetil-colinei. Efectele indirecte respectă clasificarea farmacologică a acţiunii acetil-colinei cu apariţia de simptoame periferice şi centrale de natură muscarinică şi nicotinică. Aceste simptoame iniţiale sînt reversibile sub tratament specific antimuscarinic (atropină, scopolamină) şi antinicotinic (relaxante periferice şi centrale, antidepolarizante). Reactivarea farmacologică are eficienţă maximă în faza primară (exceptînd somanul şi unele toxice asemănătoare), posibilitatea realizării ei scăzînd progresiv în decursul a 24-48 ore [54].

După acest timp se instalează progresiv efectele adverse şi consecinţele efectelor directe ale substanţelor organo-fosforice, realizînd cumulativ tabloul encefalopatiei toxice. Efectele directe ale substanţelor organo-fosforice se realizează prin inhibiţie pluri-enzimatică. Sînt susceptibile de inhibiţie cele mai variate şi importante enzime —OH dependente (esteraze, decarboxilaze), —SH dependente (ATP-aze, CoA etc.) suferind fosforilarea ireversibilă. Interferenţa cu mecanismele glicolitice şi ale utilizării energiei celulare este progresivă [19], ducînd la scăderea extracţiei cerebrale de glucoză şi a oxidărilor microzomale [44]. Aceste efecte cerebrale directe sînt dependente de cantitatea şi ritmul trecerii toxicului prin bariera hemato-encefalică [50], trecere lentă atît pentru moleculele de substanţe organo-fosforice, cît şi pentru cele de reactivator. Studiile experimentale dovedesc faptul că o proporţie foarte mică de toxic pătrunde în SNC, fapt care face ca simptoamele periferice să proemine şi chiar să determine moartea (paralizia muşchilor respiratori, edemul pulmonar acut).

La reţinerea toxicului în circulaţie participă în mod determinat proteinele sanguine şi hepatice, enzimatice şi neenzimatice [3, 17, 55]. Potenţarea enzimatică [63] sau administrarea de colinesterază exogenă [26] reduce semnificativ toxicitatea unor pesticide organo-fosforice, mărind reţenţia lor în circulaţie şi ficat.

Rolul major al funcţiei colinesterazice pentru echilibrul ionic şi polaritatea membranelor excitabile este determinat clinic [65] şi experimental [36].

Efectele adverse ale acumulării persistente de acetil-colină în spaţiul sinaptic, determinînd blocul tipic de depolarizare, constau în producerea blocului de desensibilizare şi perturbarea majoră a mediului ionic celular. Depolarizarea persistentă se însoţeşte de depleţia celulară în K^+ şi Mg^{++} şi acumularea intracelulară de Ca^{++} şi Na^+. Ca urmare a acumulării de calciu şi depleţiei de potasiu se produce inhibiţia fosforilării oxidative, care agravează deficienţa utilizării substratelor. Acumularea de sodiu şi apă în celule dezvoltă edemul cerebral toxic şi determină alterarea majoră a permeabilităţii barierelor histo-hematice, în special a

Scanned with OKEN Scanner

celei hemato-encefalice [51]. Aceasta duce la creşterea captării cerebrale de toxic şi realizarea unui cerc vicios.

Manifestarea clinică a encefalopatiei organo-fosforice poate apare în mai multe circumstanţe. Sistarea prematură a terapiei specifice (Toxogonin-Atropină), determinată de falsa impresie de recuperare spectaculară, poate duce la sindromul de „recădere" în care sindromul neuropsihic este dominant. Se produc pierderea stării de conştienţă, agitaţie psiho-motorie, convulsii, mioză extremă, semne de edem cerebral şi bradiaritmie refractară la atropinice. În acest caz, mecanismul producerii sindromului de encefalopatie este declanşat de resorbţia continuă de toxic cu acumularea în ţesuturile vulnerabile (creier, miocard) lăsate fără protecţie antidotică.

În alte cazuri grave, simptomatologia encefalopatiei se instalează tardiv, la 2-4 zile de evoluţie, după o perioadă de aparentă evoluţie bună, clinică şi paraclinică. Valorile activităţii colinesterazice circulante pot creşte pînă aproape de valori normale, dar bolnavul dezvoltă progresiv visceropatii lezionale (encefalopatie, miocardiopatie, pneumopatie). Edemul citotoxic şi tulburările de excitabilitate sînt manifeste paraclinic (LCR, şuntul pulmonar, EKG, fundul de ochi). Incidenţa acestor fenomene se corelează semnificativ cu toxicitatea substanţei organo-fosforice (DL-ul 50) şi cu valoarea minimă a activităţii pseudocolinesterazice la debut.

O altă categorie de cazuri este reprezentată de circumstanţele în care, administrînd zilnic o cantitate de pseudocolinesterază exogenă relativ ridicată (2 400 u.i., respectiv 800 ml plasmă uscată), activitatea colinesterazelor circulante nu creşte sau se reduce progresiv. Aceasta semnifică resorbţia deosebit de mare de toxic din tubul digestiv, care nu poate fi combătută de dozele maxime de antidoţi folosiţi.

Tratamentul encefalopatiei acute toxice organo-fosforice presupune în primul rînd o bună profilaxie. Măsurile esenţiale de prevenire constau în evacuarea energică şi repetată a tubului digestiv, neutralizarea activă a toxicului la poarta de intrare (cu soluţii alcaline, adsorbanţi «cărbune activ», oxidanţi «KMnO4, lugol» sau agenţi precipitanţi «acid tanic»). Măsurile antidotice trebuie continuate pe toată perioada de reabsorbţie a toxicului, sub controlul activităţii pseudocolinesterazice sanguine.

Tratamentul propriu-zis al encefalopatiei toxice presupune: menţinerea unui echilibru al gazelor sanguine strict în limite normale, administrarea repetitivă de steroizi, combaterea acidozei prin administrarea de THAM [48, 53] (bicarbonatul trece greu bariera hematoencefalică), menţinerea fluxului sanguin prin digitalizare [62], perfuzarea de soluţii repolarizante, stabilizarea membranelor excitabile cu lidocaină [33, 39], protecţia enzimatică prin administrare de cisteină, cistamină sau acid epsilon-amino-caproic şi tratamentul tulburărilor metabolice cu Nootropil (Piracetam). În formele psihotice se administrează diazepam sau droperidol. Vitamina PP pare a avea un rol important de prevenire şi combatere a efectelor neurologice ale organo-fosforicelor.

ENCEFALOPATIA TETANICĂ

Toxina tetanică constituie tipul de toxină microbiană neurotropă. Ea

Scanned with OKEN Scanner

este produsă de Clostridium tetani, de obicei în răni devitalizate, dar poate să fie resorbită prin tubul digestiv. Neurotoxina specifică se numeşte tetano-spasmină, dar în afară de aceasta se mai eliberează tetano-hemolizina cu acţiune hemolitică, necrotică şi cardiotoxică şi o a doua tetano-neuro-toxină nespasmogenă.

Tetanospasmina acţionează direct asupra neuronilor motori centrali la care ajunge de obicei migrînd de-a lungul filetelor nervoase. Ea se adsoarbe aproape specific la nivelul gangliozidelor şi al mitocondriilor din neuroni, fapt care explică neurotropismul.

Simptomatologia convulsivantă produsă este asemănătoare celei determinate de stricnină, brucină sau thebaină (spasme motorii reflexe induse de stimuli exteroceptivi nespecifici pe un fond de rigiditate musculară generalizată). Mecanismul comun de acţiune al acestor toxice este blocarea (prin legare sterică) a membranei postsinaptice de la nivelul aferenţelor inhibitorii de control asupra celulelor motorii.

Efectele citotoxice se instalează mai lent şi progresiv, fiind determinate de decuplarea fosforilării oxidative mitocondriale.

Creşterea consumului de oxigen prin convulsii şi decuplarea fosforilării oxidative în condiţiile unui randament energetic de producere a ATP-ului falimentar determină leziuni ireversibile cerebrale şi progresia encefalopatiei toxice. Tratamentul specific al bolii constă în administrarea de ser antitetanic în cantitate suficientă. Convulsiile şi rigiditatea musculară impun curarizarea prelungită şi ventilaţia mecanică.

ENCEFALOPATIA AMFETAMINICĂ [10, 14]

Amfetaminele sînt droguri de dopaj, amine simpatomimetice cu activitatea cea mai ridicată asupra SNC. Ele sînt substanţe psihotrope anxiogene şi halucinogene, cu efecte convulsivante şi apneizante la doze foarte mari. Toxicomanii dezvoltă o toleranţă remarcabilă la drog. Cazuri letale s-au citat totuşi dintre toxicomani [29]. Moartea în aceste cazuri apare tardiv, după debutul simptoamelor acute, prin fenomene cerebrale grave (la cîteva zile).

Encefalopatia toxică se manifestă printr-o stare de torpoare, epuizare psihomotorie sau chiar comă, survenite după fenomenele excitatorii iniţiale. Anatomo-patologic se decelează marcat aspect de congestie şi edem meningeal.

Tratamentul constă în administrarea precoce a neurolepticelor incisive, simpatolitice (clorpromazină, haloperidol) sau realizarea, în cazurile grave, a unei terapii de alfa-beta-blocare adrenergică (droperidol-propranolol) [14, 18].

ENCEFALOPATIA ERGOTICĂ [52, 57]

Encefalopatia ergotică poate fi determinată de intoxicaţii accidentale cu alimente contaminate de ciuperca Claviceps Purpurea, prin supradozajul terapeutic cu ergotamină sau prin intoxicaţii cu derivaţi halucinogeni (Thalomide, LSD-25) la toxicomani.

Efectele cardio-vasculare prezintă un antagonism mutual — sînt droguri vasoconstrictoare directe, vasodilatatoare alfa-blocante şi simpatolitice centrale. Efectele alfa-blocante

Scanned with OKEN Scanner

sînt limitate, în schimb cele vasoconstrictoare sînt doză-dependente. Convulsiile pe care le determină la debutul intoxicaţiilor sînt rezultatul hipoxiei cerebrale prin hipoperfuzie. Consecutiv acestui efect se produc leziuni vasculare, tromboze intraarteriale în vasele mici şi medii şi infarcte viscerale sau periferice secundare. Teritoriile vasculare cele mai afectate sînt circulaţia cerebrală şi circulaţia membrelor.

Leziunile encefalice pot fi difuze sau regionale, determinînd forme neuro-psihice generale (confuzie, comă) sau localizate (hemipareză, hemianopsie).

Ingestia a 30 mg ergotamină sau LSD determină o vasculopatie corticală difuză (comă). Fenomenele localizate apar în administrări subacute de 1-8 mg/zi.

Tratamentul impune administrarea de vasodilatatoare directe nespecifice, heparină şi corticosteroizi.

ENCEFALOPATIA ETILICĂ [16, 19, 34]

Etilismul este toxicomania cea mai frecventă, susceptibilă de a produce perturbări morfo-funcţionale neuronale şi hepatice. Etilismul se asociază cu deficienţe alimentare şi carenţe vitaminice [19], determină depleţia de vitamină B6, inhibă şuntul hexozelor şi oxidările celulare ale substratelor glucidice [16], determină depleţia celulară de Mg şi K şi acumularea de Ca şi Na (inhibiţie mitocondrială). În determinismul encefalopatiei participă hipoglicemia indusă de ingestia de alcool (care poate culmina cu convulsii), hipoxemia şi hipercapnia [34] şi diminuarea fluxului sanguin cerebral.

Aspectul encefalopatiei, care se poate produce în etilismul acut survenit pe fond cronic, este de comă de etiologie frecvent nedeterminabilă, asemănătoare comei postanoxice. Bolnavul nu mai prezintă o alcoolemie care să explice coma, aceasta se prelungeşte inexplicabil, glicemia îşi revine la valori normale sau creşte sub administrarea de glucoză. Aspectul EEG este de leziuni corticale difuze, uneori sechelare, manifestate prin unde lente hipovoltate.

Sindromul neurologic culminează cu sindromul de decorticare ireversibilă.

Tratamentul este identic cu tratamentul encefalopatiei produse prin agenţii hipoxemianţi.

BIBLIOGRAFIE

1. AYRES, M. S., GIANNELLI, S., MUELLER, H. : *Myocardial and systemic responses to carboxyhemoglobin*, Ann. N. Y. Acad. Sci. U.S.A., *1972*, 174, 268
2. BAJGAR, J. : *Time course of acetylcholinesterase inhibition in the medulla oblongata of the rat by O-ethyl-S-(2-dimethyl-aminoethyl) methylphosphonothioate „in vivo"*, Brit. J. Pharmacol., *1972*, 45, 368.
3. BAJGAR, J. : *Inhibition of acetylcholinesterase in different parts of the brain of mice by isopropyl-methylphosphonofluoridate „in vitro" and „in vivo"*, Arch. Toxikol., *1971*, 27, 233.
4. BARHAD, B., PALLADE, S., MUICA, N. : *Intoxicaţiile cu pesticide*, Ed. Med. Bucureşti *1962*.
5. BEARD, R. R., GRANDSTAFF, N. : *Carbon monoxide exposure and cerebral function*, Ann. N. Y. Acad. Sci. U.S.A., *1972*, 174, 385.
6. BISMUTH, C., FRÉJAVILLE, J. P., PEBAY-PEYROULA, F. : *La réanimation des intoxications aigues*, Ed. J. B. Baillière & Fils, Paris, *1973*.

Scanned with OKEN Scanner

7. BISMUTH, C., PEBAY-PEYROULA, F.: *Intoxications massives par les organo-phosphores: A propos de 4 cas*, Eur. J. Toxicol., *1971*, 4, 5, 422.
8. BREMMER, I.: *Heavy metal toxicities*, Quarterly Rev. Biophys., *1974*, 7, 1, 75.
9. BURGER, A.: *Drugs affecting the central nervous system*, 2-ed. Ed. Publisliching Sciences Group, Acton, *1973*, 325.
10. CALDWELL, J., SEVER, P. S.: *The biochemical pharmacology of abused drugs*, Clin. Pharmacol. Ther., *1974*, 16, 4, 625.
11. CASTRO, A. J., de FERREYRA, E. C., de CASTRO, C. R., DÍAZ-GÓMEZ, M. I., D'ACORTA, N., de FENOS, O. M.: *Studies on the mechanism of several liver and biochemical alterations caused by carbon tetracloride*, Toxicol. Appl. Pharmacol., *1973*, 24, 1, 19.
12. CEHOVIC, G.: *Paraoxon: effects on rat brain cholinesterase and on growth hormone and prolaction of pituitary*, Science, *1972*, 175, 1256.
13. COHEN, M. M.: Neurotoxins. *In Basic Neurochemistry*, Editor Wayne, R. A., Ed. Little Brown, Boston, *1972*, 555.
14. DAVIS, W. M., LOGSON, D. G., HICKENBOTTOM, J. P.: *Antagonism of acute amphetamine intoxication by haloperidol and propranolol*, Toxicol. Appl. Pharmacol., *1974*, 29, 3, 397.
15. DRACHMAN, D. B.: *Effect of Botulinium toxin on speed of skeletal muscle contraction*, Am. J. Physiol., *1971* 216, 1453.
16. DULTA, S.: *Inhibition of hexoze monophosphate shunt by ethanol*, Biochem. Pharmacol., *1972*, 21, 19, 2658.
17. ECOBICHON, D. J. and COMEAU, A. M.: *Pseudocholinesterases of mamalian plasma: physicochemical properties and organophosphate inhibition in eleven species*, Toxicol. Appl. Pharmacol., *1973*, 24, 92.
18. ESPELIN, D. E., DONE, A. K.: *Amphetamine poisoning: effectivenes of chlorpromazine*, New Engl. J. Med., *1968*, 278, 1361.
19. FAZEKAS, F. J., ALMAN, W. R.: *Coma — biochemistry, physiology and therapeutic principles*, Ed. Charles C. Thomas Publ., U.S.A., *1962*.
20. FILBERT, M. G.: *Failure of toxogonin to reactivate soman inhibited brain acetylcholinesterase in monkeys and regeneration of the enzime*, Biochem, Biophys. Acta., *1972*, 284, 164.
21. FOURNIER, E.: *Chemical clasification of certain organophosphate pesticides in man and a discussion of their retarded toxicity*, Eur. J. Toxicol., *1971*, 4, 416.
22. FRÉJAVILLE, J. P., CHRISTOFOROV, B., BISMUTH, C., PEBAY-PEYROULA, F., BOURDON, R., NICAISE, A. M. et POLLET, J.: *Toxicologie clinique et analytique*, Ed. Flammarion Med. Sci., Paris, *1971*.
23. GERSTENBRAND, F., MAMOLI, B., BINDER, H.: *Zur Schwersten Verlaufsform de CO-Intoxication*, Wiener Klin. Wochen., *1976*, 88, 13, 418.
24. GINSBURG, R., ROMANO, G.: *Carbon monoxide encephalopathy: need for appropriate treatment*, Am. J. Psychiatry, *1976*, 133, 3, 317.
25. GOLDSTEIN, A., ARONOW, L., KALMAN, M. S.: *Principles of drug action: the basis of pharmacology*, 2ed. Ed. John Wiley et Sons, New York, *1973*.
26. GÜNTER, R.: *Alkylphosphatintoxication. Kasuistik einer schweren Vergiftung und Anwendung eines gereinigten menschlichen. Cholinesterasepräparates*, Med. Klin., *1971*, 66, 785.
27. HAUSCHILD, F.: *Pharmakologie und Grundlagen der Toxigologie*, Ed. Ved. Georg Thieme, Leipzig, *1960*.
28. HEERING, H.: *The EEG during paraoxon poisoning of rats under the influence of atropine and pralidoxime (PAM-2)*, Arch. Toxicol. *1973*, 31, 214.
29. van HOOF, F.: *Report of a human fatality due to amphetamine*. Arch Toxicol., *1974*, 32, 304.
30. HOWELLS, D. J.: *Ions of the rare earth as possible reactivators of acetylcholinesterase inhibited by some organophosphoric compounds*, Biochim. Biophys. Acta., *1971*, 244, 427.
31. HRDINA, D. P., SINGHAL, L. R., PETERS, A. V.D., LING, G. M.: *Some neurochemical alterations during acute DDT poisoning*, Toxicol. Appl. Pharmacol., *1973*, 25, 2, 276.
32. HUGUENARD, P., RICHARD, A., DESFEMMES, C.: *Les oedèmes du poumon par inhalation de gaz et de vapeurs*, Ann. Anesth. Franc., Special II et III., *1975*, 95.
33. KAR, P. P. and MATIN, M. A.: *Central effect of Lignocaine in organophosphate convultions*, Pharmacol. Res. Commun., *1972*, 4, 1, 37.

Scanned with OKEN Scanner

34. KEIICHI, Y., YOSHIKO, Y. : *Respiratory changes after administration of etanol — studies on breath samples in rabbits with a PVC bag,* Nippon Hoigaku Zasski, *1972,* 24, 4, 279.
35. KRNJEVIC, K. : *Chemical nature of synaptic transmission in vertebrates,* Physiol. Rev. *1974,* 54, 2, 419.
36. LANCASTER, R. : *Relationships between „in vivo" and „in vitro" inhibition of acetylcholinesterase and impairement of neuromuscular transmission in the rat phrenic nerve diaphragm by a tertiary anticholinesterase agent and its quaternary analokue,* Biochem, Pharmacol., *1973,* 22, 15, 1875.
37. LAWERYS, R. : *Studies on the mechanism of toxicity of the organophosphoric pesticide Triamphos,* Eur. J. Pharmacol., *1971,* 16, 361.
38. LEVITT, D. J. : *The biochemical basis of anesthetic toxicity,* Surg. Clin. North. Am., *1975,* 55, 4, 801.
39. LOWNDES, N. : *The effects of Lidocaine on twich potentiation and repetitive neural activity produced by soman and neostigmine,* Can. J. Physiol. Pharmacol., *1971,* 49, 464.
40. MAHLICH, J., ZUTTAR, W., KELLER, R., HERZOG, H. : *Akutes Lungenödem nach unterschwelliger Reizgasintoxication bei vorbestehender Kardiomyopathie,* Pneumonologie, *1974,* 150, 199.
41. MALING, H. M., HIGHMAN, B., WILLIAMS, M. A., SAUL, W., BUTLER, W. M., BRODIE, B. B. : *Reduction by pretreatment with Dibenamine of hepatotoxicity induced by carbon tetrachloride, thioacetamide ar dimethylnitrosamine,* Toxicol. Appl. Pharmacol., *1974,* 27, 2, 380
42. NIȚESCU, P., SITCAI, N., BUȘE-EPURE, S., FLOREA, V., SUBȚIRICĂ, E. : *Oxigenoterapia hiperbară și tratamentul adjuvant în comele oxicarbonice,* Rev. san. mil., *1976,* 3, 319.
43. OHOKI HIROSHI : *Experimental studies on cerebral blood flow in acute carbon monoxide poisoning,* Nippon Hoigaku Zasshi, *1972,* 26, 4, 253.
44. OPPENOORTH, J. : *Synergism of insecticidal action by inhibition of microsomal oxidation with phosphonothionates,* Nature (New Biol.), *1971,* 233, 187.
45. PRANTHAMAN, K. S., KHAN, F. : *Acute cardiomyopathy with recurrent pulmonary edema and hypotension following herion overdosage,* Chest, *1976,* 69, 117.
46. PATWARDHAN, J. R., FINCKH, E. S.: *Fatal cadmium-fume pneumonitis,* Med. J. Australia, *1976,* 1, 962.
47. PETOČKA, J. : *Affinity of human brain acetilcholinesterase to some organophosphorics and carbamates „in vitro",* J. Neurochem., *1971,* 18, 2545.
48. PETOČKA, J. : *Reactivation of isopropyl-methylphosphonylated acetylcholinesterase by bis (4 hydroxyiminomethyl-pyridinium) 2-trans-butenedibromide ; The effect of pH,* Biochem. Pharmacol., *1972,* 21, 742.
49. PROZIOSI, T. J., LINDENBERG, R., REVY, D., CHRISTENSON, M. : *An experimental investigation in animals of the functional and morphologic effects of single and repeated exposure to high and low concentrations of carbon monoxide,* Ann. N. Y. Acad. Sci., U.S.A., *1972,* 174, 319.
50. REIFF, B. : *Inhibition of brain cholinesterase by organophosphoric compounds in rats,* Arch. In. Pharmacodyn. Ther., *1971,* 192, 48.
51. SABAEV, V. V. : *Effect of mexamine, cystaphos and AET on the permeability of the histo-haematic barriers of the adrenal and thyroid glands,* Farmakol. Toksikol., *1972,* 35, 336.
52. SCHILD, H. O. : *Some aspects of receptor pharmacology of ergotamine,* Postgrad. Med. J., *1974,* 52 (suppl. 1), 9.
53. SCHÖFER, E. W. : *The acute oral toxicity of 369 pesticidal and other chemicals to Wild birds,* Toxicol. Appl. Pharmacol., *1972,* 21, 315.
54. SCRIPCARU, G., LEPORDA, G., BOTESCU, M. : *Intoxication with parathion,* Rev. Med. Chir., *1973,* 77, 1, 35.
55. SCHUH, F. *On the binding of diisopropylfosforofluoridate to plasma proteins,* Arch. Toxikol., *1970,* 26, 262.
56. SCHREINER, G. E., MAHER, J. F., ARGY, W. P. jr., SIEGEL, L. : *Extracorporeal and peritoneal dialysis of drugs.* In : *Concepts in Biochemical Pharmacology,* Edit. Brodie, B.B., Gillette, J.R., Ackerman, H.S., Ed. Springer, Berlin, *1971,* 403.
57. SENTER, J. H., LIEBERMAN, N. A., PINTO, R. : *Cerebral manifestation of ergotism — report of a case and review of the literature,* Stroke, *1976,* 7, 1, 88.

Scanned with OKEN Scanner

58. SITCAI, N., NIȚESCU, P., BUȘE-EPURE, S., SUBȚIRICĂ, E., FLOREA, V., FILIPESCU, Z.: *Considerațiuni critice asupra eficienței oxigenoterapiei hiperbare în intoxicațiile acute*, Primul Congr. Nat. Anest. Ter. Intens., București, *1976*.
59. SMITH, L. A.: *Effect of anesthetics and oxygen deprivation on brain blood flow and metabolism*, Surg. Clin. North. Am., *1975*, 55, 4, 81.
60. SOHEL, M. S., BRAHAMANKAR, D. M., CHOPDE, C. T., DORLE, A. K.: *Influence of adrenergic blockers and antilipemic agents on pharmacodynamic action of morphine in carbon tetracloride treated rats*, Toxicol. Appl. Pharmacol., *1974*, 27, 3, 477.
61. STEWART, R. D., PETERSON, J. E., FISHER, T. N., HOSKO, M. J., BARETTA, E. D.: *Experimental human exposure to high concentration of carbon monoxide*, U.S. Natn. Tech. Inform. Serv., *1972*, 210100.
62. THIENES, H. C., HALEY, J. T.: *Clinical Toxicology*, Ed. Henry Kimpton, London, *1964*.
63. WELCH, J. and COON, M.: *Studies on the effect of chlorcyclizine and other drugs on the toxicity of several organophosphate anticholinesterases*, J. Pharmacol. Exp. Ther., *1964*, 143, 192.
64. WITSCHI, H. and CÔTE., M. G.: *Biochemical pathology of lung damage produced by chemicals*, Fed. Proc., *1976*, 35, 1, 89.
65. WOLTHUIS, O. L., MEETER, E.: *Cardiac failure in the rat caused by diisopropylfluorophosphate (DFP)*, Eur. J. Pharmacol., *1968*, 2, 387.

Scanned with OKEN Scanner

6. TULBURĂRI IMUNOLOGICE DE ORIGINE TOXICĂ

ALEXANDRU GR. POPESCU

În urgenţele toxicologice, ca şi în urgenţele medico-chirurgicale în general, patologia iatrogenă deţine un loc relativ important, datorită gamei extrem de largi de medicamente care sînt utilizate per bolnav într-un timp foarte scurt. Dificultatea problemei constă adesea în stabilirea rolului etiologic al medicamentului în contextul sindromului clinic respectiv, întrucît în mod frecvent sîntem departe de a avea siguranţă că tulburările sînt datorate în exclusivitate bolii pentru care s-a administrat drogul sau dacă reacţia medicamentoasă nu simulează ea însăşi o boală [31].

Efectul nociv al preparatelor medicamentoase se manifestă în mod frecvent prin expresii clinice variate, pe fondul mecanismelor imunologice de hipersensibilizare.

În acest context, preocuparea pentru elucidarea efectului sensibilizant, aspect încă dificil cu toate progresele imunologiei, justifică într-o bună măsură prezenţa acestui capitol în lucrarea de faţă.

Marea diversitate a manifestărilor depinde fie de agentul toxic sau medicamentos inductor, fie de mecanismul fiziopatologic şi, de asemenea, într-o măsură destul de amplă, de reactivitatea individuală. Gravitatea poate fi de intensităţi diferite, de la formele dramatice ale şocului anafilactic, pînă la atingerile discrete, de importanţă minoră.

Progresele în cunoaşterea fenomenelor imunologice, care s-au înregistrat în ultimii 15-20 ani, fac posibilă într-o largă măsură explicarea fiziopatologică a manifestărilor de hipersensibilizare la toxice şi în special la medicamente. Înţelegerea datelor a făcut ca criteriul principal pus altădată în discuţie în vederea stabilirii diagnosticului etiologic, acela al tratamentelor de probă sau al suprimării medicamentului respectiv, să aibă o arie interpretativă din ce în ce mai restrînsă. În prezent, problema majoră care se pune este diferenţierea hipersensibilităţii determinată imunologic, de idiosincrazie care este produsă de alte mecanisme fiziopatologice. Un exemplu clasic în această privinţă îl constituie anemia hemolitică indusă de medicamente la bolnavii la care hematiile sînt deficiente în glu-

Scanned with OKEN Scanner

coză-6-fosfat dehidrogenază [1]. Aspectele clinice sînt apropiate de cele ale anemiei hemolitice determinată imunologic și ambele entități pot fi cauzate chiar de același drog (ex. fenacetina). Adesea diferențierea nu poate fi încă făcută și este posibil ca multe reacții la droguri, considerate în prezent ca datorate unui mecanism imun, să fie odată cu dobîndirea de noi date, demonstrate ca determinate de cauze enzimatice sau de altă natură [1].

ELEMENTE DE FIZIOPATOLOGIE ALE TULBURĂRILOR IMUNOLOGICE DE ORIGINE TOXICĂ

În fiziopatologia tulburărilor imunologice de origine toxică intervin în mod fundamental fenomenele de hipersensibilizare, acestea reprezentînd stări de hiperreactivitate specifică dobîndită în urma expunerii organismului la diferiți agenți (antigene). Hipersensibilitatea este adesea utilizată ca sinonim cu alergia, deși, acest termen, cînd a fost introdus de von Pirquet în 1906, avea semnificația doar a unei capacități alterate de reacție indusă specific de o substanță străină organismului, alergen [42].

În descrierea fenomenelor de hipersensibilizare se recurge la împărțirea acestora în reacții de tip imediat și de tip întîrziat. Reacțiile de tip imediat sînt manifeste la cîteva secunde sau minute de la contactul antigenului cu anticorpii specifici sintetizați față de alergenul respectiv la care organismul a fost expus anterior. Reacțiile de tip întîrziat apar independent de anticorpii serici, mecanismul lor de producere fiind fundamental diferit; ele depind de intervenția anumitor categorii de celule imunocompetente, specific sensibilizate.

În patologia toxicologică, un număr mare de substanțe chimice și de preparate medicamentoase sînt implicate în declanșarea reacțiilor de hipersensibilizare fie de tip imediat, fie de tip întîrziat. În prezentarea succintă a datelor de fiziopatologie a tulburărilor imunologice produse de substanțele toxice, ne referim în exclusivitate la reacțiile alergice care generează modificări locale sau sistemice și realizează aspecte clinice ale hipersensibilității. Oricare ar fi alergenul, mecanismele reacțiilor de bază sînt aceleași, clasificarea avînd în vedere criteriile fiziopatologice enunțate de Coombs și Gell în 1963 [5].

REACȚII DE TIP ANAFILACTIC, REAGIN DEPENDENTE (Reacții de tip I)

Antigenul reacționează cu anticorpii care sînt fixați pasiv pe suprafața celulelor (bazofile și mastocite sensibilizate), celulele sînt lezate, producîndu-se eliberarea de substanțe farmacologic active (amine vasoactive). Reacția alergică de tip I este sinonimă cu hipersensibilitatea imediată, cu anafilaxia. Anticorpii fixați pe suprafața celulelor sînt reagine sau anticorpi homocitotropi, imunoglobuline specializate din clasa IgE sau Gamma E [19]. Antigenul a fost în mod frecvent denumit alergen [15]. Celulele din sînge implicate în reacție sînt cel mai frecvent polimorfonuclearele bazofile, iar dintre celulele tisulare, rolul de prim ordin îl joacă mastocitele. De asemenea, un rol în acest tip de reacție este atribuit

Scanned with OKEN Scanner

și celulelor endoteliului vascular [5]. Anticorpii reaginici sînt sintetizați de plasmocite care îi eliberează, celula însăși, activ alergizată, nefiind reactivă în mod direct; celulele bazofile în schimb, participînd direct în reacția imunologică, sînt alergizate pasiv. Prin contactul între antigen și anticorpii de pe suprafața celulei purtătoare sînt eliberate substanțele vasoactive, ale căror efecte locale sînt edemul și contracția musculaturii netede. Efectele se produc datorită unui complex de reacții la nivelul organului terminal, în care intervine acidul adenozinmonofosforic (AMP) ciclic [5].

Manifestarea clinică a reacției generalizate de tip I este șocul anafilactic. Acesta reprezintă forma cea mai severă de anafilaxie, datorită efectelor diseminării rapide a histaminei și a celorlalte substanțe vasoactive. Simptoamele majore sînt hipotensiunea, bronchoconstricția și urticaria. Administrarea intravenoasă a antigenului prezintă riscurile cele mai mari, accidentul soldîndu-se frecvent cu moartea. Terapia cu ser heterolog, unii agenți medicamentoși, procedeele de desensibilizare cu extracte de polen, înțepăturile de viespe, ruptura chistului hidatic în cursul extirpării constituie împrejurări în care poate surveni șocul anafilactic. Printre reacțiile locale de tip I întîlnite în clinică se pot menționa febra de fîn și astmul alergic, afecțiuni adesea asociate, datorate inhalării de alergene diferite, dintre care polenurile sînt incriminate cel mai frecvent.

La om, histamina formează cel mai important mediator eliberat de celule în reacțiile de tip I, dar nu singurul, astfel încît nu toate simptoamele acestei reacții sînt inhibate mai mult sau mai puțin specific de preparatele antihistaminice [5]. Printre ceilalți agenți farmacologic activi se numără: 5-hidroxitriptamina (serotonina) și substanțele cu reactivitate lentă („Slow-Reacting Substance" SRS-A și un polipeptid, bradikinina).

REACȚII DE TIP CITOTOXIC (Reacții de tip II)

Sînt inițiate de anticorpii care reacționează cu un component antigenic oarecare de pe suprafața celulară sau cu un antigen sau o haptenă intim atașați de suprafața celulei (haptenă = substanță care se combină cu anticorpii specifici, dar nu are capacitatea de a iniția un răspuns imun, decît dacă este conjugată cu o substanță purtătoare). Efectul nociv (liza celulară) se poate produce în prezența complementului sau a unor elemente celulare mononucleare. În afară de efectul citolitic, leziunea (produsă de anticorpi citotoxici) se poate limita la membrana celulară, fără liză [15].

Un număr mare de sensibilizări la medicamente, cu consecințe hematologice, sînt datorate acțiunii citotoxice a anticorpilor care reacționează fie cu drogul adsorbit pe celule ca haptenă, fie cu celulele sanguine cu structuri modificate devenite imunogene sau sensibilizate de complexe constituite de drog cu componente plasmatice solubile.

EFECTE NOCIVE PRIN COMPLEXE ANTIGEN-ANTICORP (Reacții de tip III)

Leziunile tisulare sînt mediate de complexe antigen-anticorp. Anticorpii cu potențial precipitant for-

Scanned with OKEN Scanner

mează microprecipitate în interiorul și în jurul vaselor mici, producînd în mod secundar leziuni celulare. De asemenea, precipitatele formate pot să interfereze cu funcțiunile membranelor celulare. Cînd antigenul este în ușor exces, complexele formate cu anticorpii sînt solubile și se localizează în pereții vasculari sau în membrana bazală, în jurul lor apărînd infiltrate celulare inflamatorii, în special leucocite neutrofile. O consecință importantă a formării complexelor cu antigen în exces este activarea masivă a complementului, cu efecte litice, distructive.

Sistematizînd, complexele cu antigen în exces mediază următoarele tipuri de tulburări alergice [5]: reacție Arthus, boala serului, activarea masivă a complementului.

Referitor la semnificația reacțiilor de tip III în patologia umană, multe cazuri de sensibilizare la medicamente, în special la penicilină și sulfamide sînt exemple de implicații ale acestui mecanism. Aceleași date pot fi extinse și la explicarea fiziopatologiei lupus-ului eritematos diseminat [5].

REACȚII ÎNTÎRZIATE, TIP TUBERCULINĂ, MEDIATE DE CELULE (Reacții de tip IV)

Intervin în mod esențial limfocitele care, alergizate activ (Coombs și Gell), reacționează cu antigenul la nivelurile la care acesta este acumulat. Limfocitele, provenite probabil din populația T (derivate din timus), eliberează limfokine și dezvoltă acțiune citotoxică. Anticorpii circulanți (liberi) nu sînt implicați în acest tip de reacție. Local, la sediul de inoculare a antigenului, se dezvoltă un infiltrat celular.

Cele 4 tipuri de reacții de hipersensibilizare sînt reprezentate schematic în fig. nr. 9.

În patologia umană, tipurile de reacții descrise de Coombs și Gell în baza observațiilor experimentale, nu apar în mod distinct, adesea tabloul clinic fiind realizat de asocierea complexă a acestor fenomene.

Pentru a putea induce un răspuns imun, o substanță chimică simplă sau unul din produsele sale de degradare metabolică, trebuie să formeze un conjugat stabil cu o macromoleculă purtătoare, în general cu o proteină. Cuplarea substanței chi-

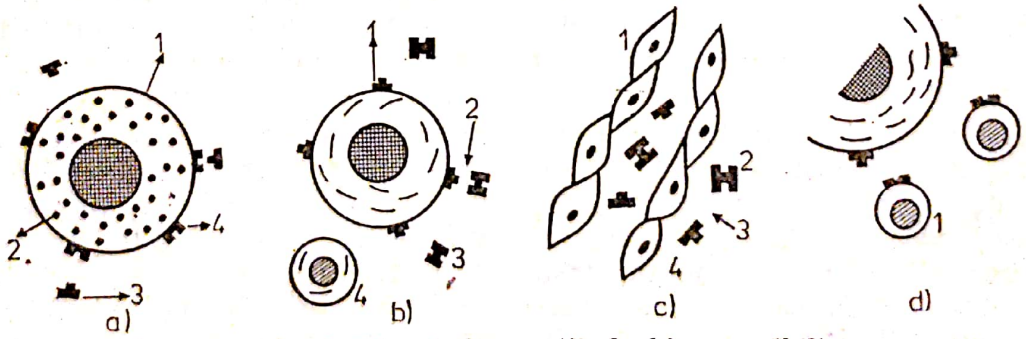


Fig. 9. Tipuri de reacții de hipersensibilizare :

a — reacție de tip I (anafilactic, reagin dependent) : *1* — bazofil, mastocit ; *2* — amine vasoactive ; *3* — antigen circulant ; *4* — anticorp sensibilizant ; *b* — reacție de tip II (citotoxic, stimulator celular) : *1* — haptena ; *2* — complement ; *3* — anticorp circulant ; *4* — celulă mononucleară ; *c* — reacție de tip III (leziuni prin complexe antigen-anticorp) : *1* — perete vascular ; *2* — anticorp ; *3* — complement ; *4* — antigen ; *d* — reacție de tip IV (întîrziată, tip tuberculină, mediată de celule) : *1* — limfocite alergizate activ.

Scanned with OKEN Scanner

mice cu macromolecula, pentru a fi stabilă, trebuie să se realizeze prin legături covalente, deşi uneori pot fi adecvate pentru stimularea anticorpilor şi legăturile electrostatice [14]. Haptenele libere sau legate reversibil cu proteinele, nu declanşează reacţii imunologice, chiar dacă se administrează unei persoane intens sensibilizate anterior. Conjugarea haptenă-macromoleculă poate avea loc înainte sau după administrare; cuplarea ulterioară administrării, in vivo, pentru a se putea realiza, necesită o reactivitate intensă din partea haptenei [1].

Haptenele libere, dacă nu induc un răspuns imunologic, conservîndu-şi totuşi capacitatea reactivă specifică, se pot combina reversibil cu situs-urile anticorpilor sensibilizanţi, producînd blocarea (inhibarea) acestora. Acest fenomen (de inhibiţie haptenică) a fost utilizat ca mijloc specific de inhibare a manifestărilor clinice ale reacţiilor alergice la penicilină [5, 7]. Fenomenul de inhibiţie haptenică explică pe de altă parte şi raritatea reacţiilor alergice clinice, ca şi a testelor cutanate la diferite medicamente, mai ales în situaţiile în care drogurile, prezentînd o reactivitate ridicată faţă de proteine, s-ar putea presupune că conjugatele haptenă-macromoleculă proteică-anticorp s-ar realiza cu destulă uşurinţă [5].

Datele privind condiţiile de imunogenitate ale moleculelor mici de substanţe chimice, în general medicamente, sînt bazate pe concluzii experimentale. Trebuie admis însă că medicamentele care induc stări de hipersensibilitate, formează în mod obligatoriu, ele înşile sau metaboliţii lor, complexe alergizante prin legături intime cu constituenţii organismului [5]. În această idee, Ackroyd urmărind sensibilizările cu sedormid a emis ipoteza fixării drogului pe trombocit, complexul respectiv fiind imunogen şi producînd un anticorp anti-complex, avînd ca rezultat trombocitopenia. Aceasta persistă atîta timp cît persistă anticorpii antidrog care sînt activi şi faţă de trombocit [3].

HIPERSENSIBILIZAREA LA PENICILINĂ

Reacţiile imediate de hipersensibilizare la penicilină cu fenomene clinice apropiate şocului anafilactic, ca şi tipurile de reacţii asemănătoare bolii serului sau cele de tip întîrziat, sînt manifestările cele mai frecvente de alergie la droguri, datorită în primul rînd extinderii extrem de largi a utilizării acestui antibiotic în terapie.

În alergia la penicilină, determinantul haptenic major este reprezentat de grupul peniciloil. În afară de acest grup major, există încă cel puţin doi determinanţi minori, dintre care unul este acidul benzilpenamaldic în amestec cu grupul disulfuric. Termenul „minor" are semnificaţie cantitativă faţă de determinantul „major" benzilpeniciloil care este prezent în cantităţi mai mari (Levine, 1966) [1].

Printre anticorpii activi faţă de peniciloil au fost identificaţi şi cei aparţinînd claselor IgG şi IgM [21] dar, rolul de prim ordin ca factor umoral în sensibilizările imediate la penicilină, îl deţin anticorpii din clasa IgE. Aceştia sînt fixaţi pe bazofilele din sînge şi pe mastocitele tisulare, reacţiile de tip imediat fiind datorate interacţiunii dintre aceste celule şi alergen. Din leziunea celulară rezultă eliberarea de hista-

mină și de alte substanțe vasoactive. Între anticorpii IgE specifici pentru peniciloil și testul cutanat pozitiv pentru fenoximetilpeniciloil polilizină sau benzilpenicilină există o corelație, între IgE și anticorpii care intervin în sensibilitatea cutanată, fiind cu multă probabilitate o identitate [1].

În ce privește intradermoreacțiile la penicilină, pentru testarea sensibilității, se menționează că acestea au produs accidente fatale extrem de rar [18]. Pentru efectuarea reacției, deși testele de scarificare au provocat cu totul excepțional șoc anafilactic, se indică utilizarea benzilpeniciloil polilizinei care reprezintă determinantul major, legat de un lanț polipeptidic. Testul conferă mult mai multă siguranță decît utilizarea benzilpenicilinei, recomandîndu-se însă prudență, întrucît s-au semnalat generalizări ale reacției [4]. Deși reacțiile la persoanele cu teste cutanate negative la peniciloil polilizină sînt rare, totuși ele se produc, într-o statistică pe 13 530 pacienți semnalîndu-se un număr de 63 de accidente [4].

Odată cu introducerea testării cutanate cu benzilpeniciloil polilizină a apărut necesitatea testării nu numai la grupul peniciloil, ci și la determinanții minori care pot fi implicați într-o măsură importantă în reacțiile de hipersensibilizare. Dacă testul la benzilpeniciloil polilizină este negativ se poate trece la testarea pentru determinanții minori, cu benzilpenicilină (Wheeler, 1971) [1]. Dacă bolnavului i se administrează penicilină sintetică, testarea se va efectua cu reactivi preparați din aceasta [43].

Reacțiile imediate la penicilină apar la cîteva secunde sau minute după administrare, cele mai severe prezentînd manifestările clinice și gravitatea șocului anafilactic. În cazurile mai puțin severe, apare o urticarie generalizată asociată cu dispnee. Levine, 1966 [1], menționează că 12 din 12 bolnavi, care au prezentat reacții imediate la penicilină, au avut testul cutanat pozitiv la determinanții minori, iar 5 la determinantul major (peniciloil). În ce privește imunogenitatea determinanților, o capacitate mult mai ridicată o au determinanții majori față de cei minori, concluzionîndu-se că rolul acestora în reacțiile de hipersensibilizare la persoanele tratate anterior cu penicilină este pe primul plan. Reactivitatea indusă de determinanții majori poate fi atribuită faptului că anticorpii pentru sensibilitatea cutanată se dezvoltă în asociație cu anticorpii IgG activi față de același determinant și că aceștia pot bloca accesul alergenului peniciloil la anticorpii de sensibilizare cutanată.

Reacțiile urticariene tardive, uneori însoțite de edem laringian, se declanșează între 2 și 48 ore de la începerea tratamentului cu penicilină. Fenomenele sînt asociate cu anticorpi de sensibilizare cutanată și IgG cu specificitate peniciloil. În cîteva zile titrul IgG crește, urticaria dispare în timp ce testul cutanat la benzilpeniciloil polilizină rămîne pozitiv. Se presupune că anticorpii IgG blochează reacția grupului peniciloil cu anticorpi de sensibilizare cutanată [1].

Reacțiile de tip boala serului. Boala serului reprezintă reacția tardivă de hipersensibilizare la injectarea de antigene străine în cantități mari, în special în cazul administră-

Scanned with OKEN Scanner

rii de antiseruri heterologe în scopul protecției prin imunizare pasivă. Simptoamele apar după administrarea unei singure doze de antigen, ca și în șocul anafilactic, dar la cîteva zile după inoculare. Ele constau în tumefacție la locul de injecție, mărirea ganglionilor limfatici, febră, urticarie, tumefacții articulare și foarte rareori leziuni renale. Fenomenele sînt datorate localizării în țesuturi a complexelor solubile antigen-anticorp (reacții de tip III) constituite din anticorpii produși prin dezvoltarea răspunsului imun și din cantitățile mari de antigen prezente în urma inoculării lor [15].

Reacțiile de tip boala serului care survin în urma tratamentelor cu penicilină apar la cîteva zile după întreruperea tratamentului și au ca semne principale febra, durerile articulare și urticaria. Levine, în 1966, studiind 16 cazuri de hipersensibilizare la penicilină cu manifestări clinice de tip boala serului, a pus în evidență la toți bolnavii reacții cutanate pozitive pentru hipersensibilizarea față de determinanții minori și numai la 3, sensibilizări față de determinantul major (peniciloil) [1]. Anticorpii anti-peniciloil erau IgM sau IgG și IgM. Nefiind sigură natura chimică a determinanților minori incriminați nu s-au determinat specificitățile IgG sau IgM față de aceștia. De notat că în boala serului clasică (prin ser heterolog), anticorpii specifici reacției sînt IgE și IgG.

Prelevînd prin biopsie fragmente de țesut urticarian în faza acută a bolii serului produsă de penicilină, Fellner (1968), utilizînd anticorpi fluorescenți anti-peniciloil, a identificat penicilina la nivelul celulelor mononucleare și eosinofile [1]. În cazurile semnalate de Levine (1966), reacțiile de tip boala serului s-au remis spontan la trei sferturi dintre pacienți, după ce s-a instituit o dietă fără lapte sau derivate din lapte, autorul considerînd că simptoamele pot fi perpetuate de penicilina prezentă în aceste alimente [1].

Reacțiile de tip Arthus. Reacția sau fenomenul Arthus apare consecutiv administrării de antigen la un animal activat anterior, care are în circulație anticorpi precipitanți față de antigenul respectiv. Reacția inflamatorie caracterizată prin edem, hemoragie și necroză, se evidențiază ca o ulcerație, la cîteva ore după injecția intradermică de antigen, mai tîrziu decît hipersensibilitatea imediată, dar mai rapid decît o reacție imună mediată de celule. Leziunea este produsă de formarea în prezența complementului a complexelor antigen-anticorp care aderă la endoteliul vascular. Complexele se află înconjurate de fibrină, trombocite și leucocite neutrofile. Vasele sînt obstruate de trombi și în țesuturile vecine se formează un exsudat fluid bogat în neutrofile [15]. Termenul de reacție tip Arthus a fost aplicat în multe stări de hipersensibilitate în care leziunea este inițiată de complexele antigen-anticorp, după descrierea experimentelor originale ale lui Arthus (reacție de tip III). Reacția este implicată într-o serie de stări clinice, printre care boala serului care este prezentată ca un fenomen de tip Arthus generalizat.

Diferiți autori au încercat să demonstreze formarea de imunoprecipitate în organismele hipersensibilizate la droguri, dar fără rezultate concludente. Unele reacții de floculare au fost obținute prin punerea în contact a drogului cu serul provenit

Scanned with OKEN Scanner

de la bolnavii cu purpură trombocitopenică [1] sau cu granulocitopenie [41].

De la locul unor reacţii de tip Arthus provocate de injectarea de procain-penicilină şi benzatin-penicilină G s-a prelevat ţesutul lezat [22]. Cercetarea citologică a pus în evidenţă o infiltraţie remarcabilă cu plasmocite, limfocite, mastocite şi eosinofile, cu formarea de numeroşi foliculi limfoizi. Ţesutul, după 5 luni de evoluţie, conţinea încă penicilină. Tabloul, reprezentînd un tip de reacţie Arthus, era perpetuat de eliberarea lentă de penicilină de la sediul de inoculare. Coombs şi Gell în 1968 susţin că dezvoltarea plasmocitelor în reacţia Arthus sugerează formarea locală de anticorpi.

Ackroyd citînd supoziţiile lui de Weck, referitoare la condiţionarea formării imunoprecipitatelor de multivalenţa antigenelor (cel puţin trivalente), observă că întrucît aproape întotdeauna există un larg exces de grupări purtătoare (carrier) disponibile pentru a forma conjugate cu drogurile, complexele antigenice rezultate vor fi în mod obişnuit monovalente. De aceea acest tip de reacţie la droguri este aparent rar.

Hipersensibilitatea de tip întîrziat la penicilină. Starea de hipersensibilitate întîrziată este mediată de limfocitele sensibilizate anterior, anticorpii neintervenind în nici un fel în acest tip de reacţie. Leziunea, în care limfocitele şi macrofagele sînt de obicei prezente, nu apare mai devreme de 24 ore de la contactul subiectului (condiţionat anterior) cu antigenul (de ex. prin inoculare intradermică). Capacitatea de a reacţiona prin acest mecanism poate fi transferată la alt animal odată cu celulele efectoare (din ganglionii limfatici, splină etc.), element experimental demonstrativ pentru „imunitatea mediată de celule".

Primele observaţii asupra reacţiilor de hipersensibilizare de tip întîrziat produse de penicilină aparţin lui Rostenberg şi Welch, care în 1945 menţionează acest fenomen consecutiv injectării intradermice de penicilină cristalizată [1]. Reacţia era pozitivă la 8 din 144 persoane, deşi nici una dintre acestea nu fusese tratată anterior cu penicilină. Hipersensibilizările au fost puse pe seama impurităţii antibioticului.

Studiindu-se recent morfologia leziunilor de hipersensibilitate întîrziată la penicilină, produse prin inocularea intradermică a drogului, se constată că aspectele sînt identice cu cele provocate de tuberculină. Se menţionează, de asemenea că molecula purtătoare (carrier) are un grad apreciabil de specificitate în apariţia leziunii : la bolnavii cu reacţii cutanate tardive la benzil-penicilină, inoculările de benzil-peniciloil conjugat cu polilizină sau serum albumină umană dau reacţii negative, în timp ce aceeaşi haptenă conjugată cu gamaglobulină umană sau cu un amestec de globuline umane alfa şi beta dă răspunsuri pozitive [33].

În ce priveşte semnificaţia clinică a reacţiilor tardive la penicilină, aceasta este nesigură. Ca şi alte răspunsuri imunologice la medicamente, de exemplu prezenţa în serul unor persoane a anticorpilor hemaglutinanţi faţă de penicilină, în absenţa unor manifestări clinice, reacţiile pozitive de hipersensibilitate întîrziată faţă de penicilină nu atestă decît că pacientul a fost expus la drog sau la un compus chimic apropiat şi că a dezvoltat o reacţie imunologică, fără ca aceasta, în mod necesar să aibă şi o rezonanţă clinică [1].

Scanned with OKEN Scanner

Incidența hipersensibilității de tip întîrziat demonstrată prin testare cutanată este de aproximativ 10 ori mai mare decît incidența reacțiilor alergice la penicilină, putîndu-se concluziona că marea majoritate a pacienților cu hipersensibilizare întîrziată la penicilină tolerează terapia cu acest antibiotic, fără reacții alergice [33].

SEMNIFICAȚIA REACȚIILOR DE TESTARE A HIPERSENSIBILITĂȚII FAȚĂ DE DROGURI

Identificarea unui anticorp dependent pentru acțiunea lui de prezența unei substanțe chimice, a unui drog, nu probează că simptoamele bolnavului sînt datorate hipersensibilizării față de drogul respectiv. Testul poate indica numai că bolnavul a fost imunizat față de drog sau față de complexul drog-macromoleculă [1].

La bolnavii care tolerează un tratament complet cu penicilină, fără tulburări de hipersensibilizare, reacția cutanată pozitivă imediată la peniciloil polilizină, mediată de IgE, reprezintă un fenomen aproape obișnuit [4].

Prin tehnici sensibile de hemaglutinare, Levine și colab. [21] pun în evidență în ser anticorpii față de penicilina cu care s-au sensibilizat hematiile utilizate în reacție. Testul prin care au fost identificați anticorpii IgM și uneori atît IgM cît și IgG, a fost pozitiv în aproape toate investigațiile individuale, chiar dacă expunerea la drog nu s-a produs de cel puțin 5 ani.

În unele cazuri, prezența anticorpilor serici a fost atribuită unor mici cantități de penicilină existente în alimente, în special în produsele lactate ; de asemenea, reacțiile pozitive au fost interpretate ca reacții încrucișate față de eventuale antigene necunoscute. Anticorpi hemaglutinanți specifici au fost puși în evidență față de cloramfenicol [44] și față de streptomicină [9], deși persoanele de la care provenea serul nu prezentau semne de hipersensibilitate la aceste medicamente. Ackroyd semnalează un caz de agranulocitoză descris de Schneegans și colab. (1965), cu sfîrșit letal, după un tratament cu cloramfenicol la care nu au fost puse în evidență leucoaglutinine dependente de drog. S-au identificat în schimb anticorpi aglutinanți față de hematiile tratate cu cloramfenicol, în absența unei anemii hemolitice. De asemenea, alfa-metildopa și cefalotina determină ca hematiile persoanelor tratate cu aceste preparate să prezinte o reacție antiglobulinică directă pozitivă, deși anemia hemolitică este întîlnită foarte rar [1].

În ceea ce privește imunitatea celulară de tip întîrziat, în literatură sînt semnalate reacții intradermice nespecifice la penicilină, observate la persoane fără manifestări de hipersensibilizare la drog [33]. De asemenea, s-au înregistrat fenomene de transformare limfocitară în prezența penicilinei, la bolnavi fără reacții la acest antibiotic în antecedente [34].

Ackroyd consideră ca teste de valoare, pe cele care pun în evidență anticorpii fixatori de complement dependenți de droguri, față de trombocite și hematii, prezenți în purpure trombocitopenice și în anemii hemolitice ; autorul conchide că testele in vitro pentru identificarea hipersensibilității la droguri trebuie interpretate întotdeauna în contextul patologiei clinice [1]. Vom reveni asupra valorii reacțiilor de testare a alergiei la droguri în cadrul descrierii tulburărilor hematologice prin hipersensibilizare la medicamente.

Scanned with OKEN Scanner

TULBURĂRI HEMATOLOGICE PRIN REACȚII ALERGICE LA MEDICAMENTE.

CITOPENII ALERGICE MEDICAMENTOASE

Substratul fiziopatologic al sindroamelor hematologice citopenice este atribuit în măsură din ce în ce mai largă fenomenelor de hipersensibilizare, dintre alergenele incriminate un număr important fiind reprezentat de preparatele medicamentoase. Reacțiile citolitice de natură imunologică interesează în general o singură linie hematopoietică : trombocitară, granulocitară sau eritrocitară.

Unul dintre caracterele esențiale ale citopeniilor hematologice îl constituie apariția lor după absorbția unui medicament, adesea prescris în doză moderată sau minimă, dar în mod repetat [10]. De asemenea, este semnificativă rapiditatea dispariției simptoamelor după ce administrarea drogului sensibilizant a fost suprimată.

Dintre medicamente, sînt menționate în special alilizopropilacetilureea (Sedormid), chinidina, amidopirina, stibofenul și fenolftaleina, ca putînd produce reacții de hipersensibilizare, ce depind de prezența anticorpilor circulanți față de grupările determinante ale drogurilor respective și ale căror consecințe sînt distrucția unor elemente figurate din sînge, ducînd la purpură, agranulocitoză sau anemie hemolitică [17].

Proporțional cu foarte larga utilizare a drogurilor hipersensibilizante, incidența manifestărilor clinice ale reacțiilor imunologice este relativ redusă. Fenomenele nu apar niciodată în cursul primei săptămîni a utilizării medicamentului, dar pot fi observate în tratamentele prelungite sau în reluările terapeutice. Afectările individuale corespund unui anumit drog, în sensul că acesta produce reacții față de o anumită linie hematopoietică, de ex. sedormidul sau chinidina față de trombocite, stibofenul față de hematii, amidopirina față de granulocite. La alte persoane însă, este posibil ca medicamentul să afecteze altă serie celulară, de exemplu chinidina să producă anemie hemolitică, iar stibofenul, purpură. Foarte rar un singur drog poate afecta simultan mai multe linii hematopoietice [17].

Afectarea celulară se produce numai atîta timp cît drogul specific este prezent în organism ; cînd administrarea este întreruptă, vindecarea survine fără alt tratament, chiar dacă anticorpii persistă [17].

PURPURA TROMBOCITOPENICĂ

Trombocitopeniile de natură toxică-medicamentoasă sînt împărțite în funcție de mecanismul fiziopatologic în trei grupe [3] :

1. prin acțiune directă a toxicelor asupra megacariocitelor, la nivelul măduvei osoase ;
2. prin acțiune asupra trombocitelor, producînd aglutinarea sau liza lor ;
3. prin hipersensibilizare la droguri, cu formare de anticorpi față de drog sau față de trombocite.

Toxicele cu acțiune asupra liniei megacario-trombocitare sînt prezentate în tabelul nr. 16.

Fenomenele clinice determinate prin hipersensibilizarea la droguri apar la cîteva ore după ultima administrare, distrugerea masivă a trombocitelor ducînd la purpură. În plus apar simptoame cu caracter de boală anafilactică, cu frison, febră,

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 16. TOXICE CU ACȚIUNE ASUPRA LINIEI MEGACARIO-TROMBOCITARE (după R. H. Aster, 1972 — modificat de Șt. Berceanu, 1977)

1. Supresia producerii plachetelor.

   Diuretice tiazidice, alcool etilic, hormoni estrogeni.

2. Efecte toxice directe asupra plachetelor circulante.

   Ristocetin.

3. Distrugerea imunologică a plachetelor.

   Analgezice : acetaminofen (paracetamol), antipirină, aspirină, fenilbutazonă, salicilat de sodiu.

   Antibiotice : cefalotin, novobiocin, para-aminosalicilat (PAS), penicilină, streptomicină, sulfadiazină, sulfatiazol, sulfatolamid.

   Alcaloizi cinchona : chinidină, chinină.

   Alimente : citrice, fasole ș.a.

   Sedative, hipnotice, anticonvulsive : alilizopropil-acetiluree (Sedormid), acid alilizopropil-barbituric, difenil-hidantoină (dilantin), etilalilacetiluree, parametadione, fenobarbital, meprobamat.

   Derivate de sulfonamide : acetazolamidă, clorpropamidă, diazoxid, tolbutamid.

   Diverse : antazolin, arsenicale, antiluetice, bismut, clorochină, clortiazidă, argint coloidal, sulfat de cupru, digitoxină, săruri de aur, hidroclortiazidă, înțepături de insecte, insecticide, hidrazidă, diuretice mercurice, metildopa, vaccin pertussis, propiltiouracil, spironolactonă, stibofen (fuadin), toxoid tetanic, tiouracil.

algii musculo-articulare, vărsături, stare generală de rău cu hipotensiune [3]. Această categorie de simptoame este atribuită lizei plachetare masive, cu eliberarea de mediatori (histamină, serotonină). Eliberarea de amine vaso-active de către trombocite este condiționată de acțiunea unui factor activator al plachetelor, pus în libertate de basofilul din sînge.

La bolnavii hipersensibilizați, activitatea unui factor (anticorp) antiplachetar poate fi ușor demonstrată, cu următoarele caracteristici :

— produce aglutinarea plachetelor in vitro (atît de la bolnav, cît și de la normali), în prezența obligatorie a drogului incriminat ;

— în prezența complementului este generată liza plachetelor ;

— factorul a fost identificat în fracțiunea gama-globulinică. Acțiunea sa aglutinantă în absența complementului și litică în prezența complementului, atestă calitățile sale de anticorp.

Faptul că plachetele nu sînt aglutinate de anticorpi decît în prezența drogului, sugerează că ele singure nu reprezintă antigenul implicat în reacția imunologică. Ele constituie suport pentru haptenă (drog) realizînd grupul determinant cu care anticorpii se combină. Ipoteza este probată de următoarele observații [1].

— plachetele incubate cu ser de la o persoană sensibilizată, în prezența drogului, în absența complementului, pot fi recuperate prin spălare, întrucît atît anticorpii, cît și drogul sînt eliberați de pe suprafața lor ;

Scanned with OKEN Scanner

— dacă plachetele sînt spălate în soluţie care conţine preparatul sensibilizant, anticorpii sînt reţinuţi ; prin dializă faţă de soluţie salină, drogul este îndepărtat, plachetele se separă de anticorpi, aceştia putînd apoi să se combine din nou cu plachetele în prezenţa drogului. Rezultă că drogul — haptenă — acţionează ca o legătură între plachete şi anticorpi, iar plachetele sînt antigenice numai în prezenţa haptenei.

Într-un caz de hipersensibilizare cu antazolină, Ackroyd în 1958 observă formarea unui precipitat prin adăugarea drogului în plasma bolnavului cu trombocitopenie, fenomenul apărînd şi după îndepărtarea plachetelor prin centrifugare. Faptul atestă că în acest caz plachetele sau eventualele produse de dezintegrare ale acestora nu aveau nici un rol în formarea precipitatului şi că acesta rezultă cu multă probabilitate din interacţiunea unui constituent al plasmei cu drogul. Formarea precipitatului imun în aceleaşi condiţii a fost semnalată şi de alţi autori : Lopez Garcia şi Sainz de la Maza, 1951, citat de Ackroyd [1] ; [26, 30]. Acelaşi fenomen a fost raportat într-un caz de leucopenie asociată cu trombocitopenie [41].

Într-un caz de purpură trombocitopenică, antazolina — drogul responsabil de inducerea hipersensibilizării —, producea aglutinarea plachelor bolnavului ; provoca, de asemenea, fixarea complementului în prezenţa plachetelor cu liza lor consecutivă dar complementul era fixat şi numai prin punerea drogului în contact cu plasma debarasată de plachete (deci numai cu un constituent al plasmei), fără formarea precipitatului [37]. Absenţa formării unui precipitat, cu legarea drogului de anticorpii specifici a fost demonstrată cu digitoxină tritiată adăugată în serul unui bolnav cu trombocitopenie datorată digitoxinei [47]. Într-un alt caz, plachetele provenite de la bolnav erau aglutinate în serul propriu, numai după ce acestea au fost incubate în prealabil cu drogul sensibilizant — cefalotina. Dar, incubarea serului cu cefalotină înainte de contactul cu plachetele tratate cu drog producea inhibarea aglutinării [13]. Legătura adesea labilă între drogul sensibilizant şi plachete a fost demonstrată într-un caz de trombocitopenie cauzat de alfa-metildopa : serul bolnavului conţinea anticorpi IgG care fixau complementul la nivelul plachetelor, numai în prezenţa drogului (Blajchman şi col., 1972 — citat de Ackroyd) [1].

În ce priveşte leziunile capilare, acestea pot fi demonstrate prin acţiunea directă a drogului asupra lor prin testul plasturelui („patch testing") : hemoragii purpurice se pot produce la nivelul pielii, fără modificări ale numărului de plachete. Ar fi posibil ca drogul să se unească cu celula endotelială, să constituie un antigen care să reacţioneze cu anticorpii, formînd precipitate responsabile de leziunile capilare şi rezultînd purpura, deşi nu s-a demonstrat încă o activitate antiendotelială a anticorpilor anti-plachete.

Raritatea cazurilor clinice de trombocitopenie în raport cu larga răspîndire a utilizării medicamentelor sensibilizante în terapeutică ridică problema imunogenităţii antigenelor. Combinaţia drog-plachete, care, chiar în prezenţa anticorpilor poate fi separată prin dializă, poate fi discutată ca valoare antigenică datorită labilităţii destul de marcate. Drogul rămîne adesea fără un suport macromolecular, deci ca hap-

Scanned with OKEN Scanner

tenă. Cînd totuşi anticorpii sînt sintetizaţi, se creează o hipersensibilizare de fond care produce trombocitopenii ori de cîte ori pacientul utilizează drogul respectiv. Acesta se combină cu plachetele şi complexele formate, chiar reversibile, slab sau de loc imunogene, sînt totuşi suficiente pentru a intra în reacţii cu anticorpii. În prezenţa complementului reacţia imunologică între anticorpi şi antigenul drog-plachetă produce trombocitopenia.

Considerînd capacitatea imunogenă a complexelor pe care drogurile sensibilizante, ca haptene, le pot forma în organism, Shulman, în 1964 [36], sugerează că anticorpii sînt elaboraţi nu faţă de complexul antigenic drog-trombocite, ci faţă de „un complex stabil format de drog cu macromolecule necelulare solubile". Produsul rezultat din reacţia anticorpilor cu acest complex este absorbit pe plachete, producîndu-se aglutinarea şi liza. Pentru faza imunogenă a sensibilizării, complexul haptenă-macromoleculă plasmatică ar fi absolut necesar. Ulterior, pentru efectul litic, va fi suficientă prezenţa drogului ca haptenă care, în reacţie cu anticorpii, este absorbit de trombocite. Dameshek, în 1965, de acord cu această ipoteză, atribuie plachetelor un rol pasiv în întregul proces, numindu-le ca fiind doar un „spectator inocent" [1].

Ipotezele asupra mecanismelor de producere a hipersensibilizărilor la droguri, care au drept consecinţe trombocitopenia, ca şi celelalte citopenii, izolate sau asociate, pot fi acceptate fiecare în parte, urmînd ca cercetările viitoare să le confirme în funcţie de multiplele date care pot fi implicate în mecanismele fiziopatologice.

ANEMIILE HEMOLITICE ALERGICE

O problemă legată de definirea anemiilor hemolitice prin sensibilizare la medicamente o constituie încă delimitarea lor în cadrul grupului anemiilor hemolitice autoimune, întrucît simpla stabilire a corelaţiei manifestărilor clinice şi în parte a celor de laborator cu terapeutica cu un anumit drog nu este concludentă. Este necesar, ca în scopul încadrării nosologice, să se demonstreze — practic pentru fiecare caz în parte — mecanismul imunologic implicat. Clasificările existente se bazează pe identificarea anticorpilor, pe corelarea lor cu medicamentul pe de o parte, cu reactivitatea faţă de hematii pe de alta şi în ce măsură sînt eventual autoanticorpi antieritrocitari.

Dacie şi Worlledge [6] consideră că în apariţia acestei afecţiuni pot fi implicate două mecanisme :

— în anemia hemolitică alergică indusă de droguri, anticorpii antidrog reacţionează cu hematiile, fie pentru că drogul este fixat pe membrana eritrocitară, fie pentru că complexele antigen-anticorp sînt adsorbite pe celule ;

— în anemia hemolitică autoalergică indusă de droguri, liza hematiilor se produce prin acţiunea autoanticorpilor cu caractere şi proprietăţi similare celor care intervin în anemiile hemolitice prin autoanticorpi la cald.

Ackroyd [1] adoptă acelaşi criteriu în prezentarea anemiilor hemolitice produse de medicamente prin mecanisme imune, diferenţiind printre alte caracteristici intensitatea legăturii drogurilor implicate cu hematiile.

Scanned with OKEN Scanner

Berceanu [2] clasează anemiile hemolitice, prin sensibilizare la droguri, într-o grupă aparte, precizînd că deşi în declanşarea lor intervin dereglările imunologice, nu pot fi considerate autoimune, întrucît anticorpii care produc liza hematiilor nu sînt autoanticorpi antieritrocitari. Autorul menţionează, de asemenea, că este foarte probabil ca anumite grupe de droguri să condiţioneze variate mecanisme de sensibilizare şi deci anumite grupe patogenice de anemii hemolitice. Deşi în aceste situaţii investigaţiile serologice sînt caracteristice fiecărui grup, din punct de vedere clinic nu sînt diferenţe prea mari între diferitele forme.

Investigaţiile imunologice în anemiile hemolitice sînt efectuate după criterii şi modele apropiate de cele descrise în purpura trombocitopenică dependentă de droguri. În linii generale, serul pacienţilor produce în mod obişnuit aglutinarea hematiilor proprii sau a hematiilor normale compatibile numai în prezenţa drogului.

Sensibilizarea la penicilină a fost amplu studiată şi în cadrul anemiilor hemolitice. Legarea dintre penicilină şi hematie este considerată fermă, spre deosebire de alte droguri care realizează legături labile, acestea permiţînd eluarea lor cu uşurinţă după spălare : stibofen [36], acid paraaminosalicilic [28], clorpropamidă, chinidină [11]. Intervenţia penicilinei în producerea anemiilor hemolitice prin mecanisme imune a fost demonstrată prin testul antiglobulinic direct (Coombs) pozitiv şi prin activitatea aglutinantă a serului provenit de la pacienţi, faţă de hematiile acoperite cu drogul sensibilizant. Sensibilizarea hematiilor, ca şi apariţia anticorpilor aglutinanţi, s-ar realiza numai prin administrarea unor doze mari de penicilină (10-20 megaunităţi/zi) [45]. În încercările de epuizare a activităţii hemaglutinante a serurilor provenite de la pacienţi, Parker, în 1964, a demonstrat că penicilina poate stimula formarea de anticorpi cu specificităţi diferite, diversele derivate ale drogului prezentînd calităţi adsorbante diferite [1].

Deşi penicilina apare drept o cauză frecventă şi larg investigată a anemiilor hemolitice datorate anticorpilor anti-drog, în literatură sînt semnalate un număr important de medicamente care, prin acelaşi mecanism, pot produce liza hematiilor (tabelul nr. 17).

Tabelul nr. 17. DROGURI CU ACŢIUNE SENSIBILIZANTĂ (Swisher, 1972) [2]

Categoria	Drogul
Antibiotice, bactericide, antiprotozoare	Penicilina Streptomicina Cefalotina Stibofenul Izoniazida
Agenţi anti-inflamatori şi analgezici	Para-aminosalicilatul Indometacina Fenilbutazona Fenacetina Acidul mefenamic Acidul plafenamic
Anticonvulsivante şi sedative	Mezantoinul Dilantinul Clorpromazina Clordiazepoxidul
Alte droguri	Chinidina Chinina Alfa-metildopa Dopa Clorpropamida

Scanned with OKEN Scanner

Lista este completată de Dacie şi Worlledge [6] cu antazolina, aminofenazona, dipirona, malfalanul, insulina, sulfonil-ureea, cefalosporina şi rifampicina.

Fournier şi Gervais, în 1970 [10], prezintă după Dausset, următoarele medicamente responsabile de anemii hemolitice alergice probate serologic, în ordinea frecvenţei :

Stibofenul	Fenacetina	Izoniazida
Chinina	Antazolina	Salazosulfapiridina
Chinidina	P.A.S.	Amidopirina
	Clorpromazina	
	Penicilina	
	Heptaclorul	
	Metildopa	

În cazul semnalat de Lay (1966), în care agentul sensibilizant era dipirona (sodium noramidopirină metansulfonat), anticorpii serici nu produc aglutinarea hematiilor îmbrăcate în drog, dar le sensibilizează astfel că testul antiglobulinic este pozitiv [1]. Într-un caz de diabet juvenil rezistent la insulină, cu care bolnavul era tratat în doze mari, apare anemie hemolitică asociată cu neutropenie. Testul antiglobulinic direct pozitiv era determinat de anticorpi IgG fixaţi pe suprafaţa hematiilor şi care, după eluare, prezentau activitate anti-insulină. Anticorpii prezenţi în ser, în cea mai mare parte erau sub formă de complexe imune cu insulina [8].

O serie de observaţii asupra patogenezei anemiilor hemolitice consecutive administrării preparatului hipotensiv alfa-metildopa (aldomet) atestă faptul că în cazurile respective, liza hematiilor se produce prin intervenţia anticorpilor antieritrocitari. Întreruperea administrării medicamentului, ca şi tratamentul cu corticosteroizi duc la refacerea rapidă a valorilor hematiilor. O proporţie importantă (20%) din persoanele tratate un timp relativ îndelungat cu alfa-metildopa prezintă testul antiglobulinic direct pozitiv, iar durata de viaţă a hematiilor se reduce semnificativ, deşi fenomenele clinice de anemie hemolitică sînt discrete sau chiar absente. Anticorpii decelaţi în unele din aceste cazuri ca şi, în mod frecvent, în anemiile hemolitice auto-imune idiopatice, prezintă specificitate pentru locus-ul Rh. Bakemeyer şi Leddy (1968) demonstrează că anticorpii eluaţi de pe hematii în timpul episodului hemolitic, reacţionează cu hematiile proprii ale pacientului prelevate după remisiune, cînd testul antiglobulinic devenise negativ, concluzionînd astfel că drogul a determinat formarea unui autoanticorp autentic [1]. Se presupune că alfa-metildopa modifică structura antigenelor Rh de pe hematiile bolnavului, acestea devin imunogene şi declanşează fenomenele serologice menţionate. Prezenţa anticorpilor în anemiile hemolitice datorate administrării de alfa-metildopa nu este stopată odată cu suprimarea drogului, testul antiglobulinic direct negativîndu-se doar după 7-24 luni. În legătură cu aceasta, Worlledge [46] presupune că pozitivitatea testului Coombs persistă cît hematiile circulante cu antigenul rhesus modificat, deşi reacţia propriu-zisă nu indică decît prezenţa anticorpilor.

În legătură cu rolul preparatului alfa-metildopa în inducerea anemiei hemolitice se semnalează și o acțiune directă a medicamentului asupra proteinelor plasmatice : gamaglobulina umană este alterată, aceasta dobîndind capacitatea de a se combina cu hematiile pacientului (Frommel și col., 1967 — citat de Ackroyd). Aceasta explică pozitivitatea testului antiglobulinic dar nu explică și specificitatea anticorpilor față de factorul rhesus.

Ackroyd [1] referindu-se la lucrarea lui Perreau și colab. (1969), care descriu un caz de anemie hemolitică provocată de alfa-metildopa în care anticorpii erau activi față de hematii numai în prezența drogului, emite opinia că, cel puțin în cazul preparatului respectiv, anemia hemolitică se poate produce prin cel puțin două mecanisme :

— prin stimularea producerii unui autoanticorp activ independent de prezența drogului ;

— prin formarea unui anticorp activ numai în prezența drogului.

În afară de alfa-metildopa, au fost incriminate și alte droguri în producerea anemiilor hemolitice autoimune cu specificitate rhesus. Printre acestea se numără L-dopa, preparat în strînsă relație chimică cu alfa-metildopa, utilizat în tratamentul parkinsonismului. L-dopa poate să producă tablouri serologice identice cu cele descrise. De asemenea, acidul mefenamic este citat ca putînd produce același tip de anemie hemolitică.

Berceanu [2] semnalează, de asemenea, observațiile lui Molthan și colab. (1967) și ale lui Gralnick și colab. (1967) care remarcă rolul sensibilizant al unor antibiotice (cefalotina și cefaloridina) din grupul cefalosporinelor care, fără a produce o hemoliză clinică, determină apariția de anticorpi hemolitici imediat după administrarea drogului. În patogeneza acestor tulburări ar fi vorba de anumite cross-reacții nespecifice. Testul antiglobulinic este pozitiv și, dacă in vitro concentrația este destul de mare, chiar penicilina G poate să manifeste această acțiune. În ciuda acestor constatări alarmante, cefalosporinele nu au prezentat o tendință ridicată de a produce anemii hemolitice, deși autorii citați mai sus au raportat trei cazuri datorate cefalotinei [1].

AGRANULOCITOZE ALERGICE

Dificultățile de diagnostic în citopeniile sanguine prin hipersensibilizare fac ca dintre afecțiunile hematologice de origine toxică prin mecanisme imunologice, granulocitopeniile să fie încă greu de clasat din punct de vedere etiologic și fiziopatologic. Implicarea parametrilor imunologici în elucidarea naturii alergice a granulocitopeniilor trebuie susținută cu toată exigența și acuratețea pentru a-i diferenția de procesele idiosincrazice de natură toxică în care, substanțele medicamentoase care interferă cu procesele metabolice celulare dețin rolul principal. În consecință, tratarea subiectului obligă mai puțin la descrierile clinice sau ale tulburărilor hematologice necaracteristice și în schimb, mai mult la prezentarea datelor imunologice adesea greu de sistematizat.

Deși datele privind bazele imunologice ale agranulocitozei prin hipersensibilizare la droguri sînt încă puține, observațiile raportate pînă în prezent sugerează că afecțiunea poate fi produsă prin mecanisme apropiate celor recunoscute în fizio-

Scanned with OKEN Scanner

patologia purpurei trombopenice şi a anemiei hemolitice de aceeaşi natură. Demonstrarea activităţii leucoaglutinante sau leucolitice a serului, implicarea imunoglobulinelor în acest fenomen, legarea lui de prezenţa drogului şi stabilirea unor raporturi funcţionale imunologice în complexul anticorpi-drog-granulocit, constituie criteriile de bază care pot fi luate în discuţie.

În literatură se consideră ca primă observaţie, răspunzînd acestor condiţii, aceea a lui Moeschlin, 1954 [7]. În acest caz, leucoaglutinina, dependentă pentru acţiunea sa de prezenţa drogului (sulfapiridina), a fost demonstrată. Ulterior, au apărut un număr de publicaţii care se referă la alte droguri incriminate în hipersensibilizările cu efect litic asupra granulocitelor, urmărindu-se prin tehnici din ce în ce mai complexe, demonstrarea elementelor de bază participante la reacţiile imunologice (Tabelul nr. 18). Caracterul efemer

Tabelul nr. 18. AGRANULOCITOZE ALERGICE DEPENDENTE DE DROGURI. Sinteză după Ackroyd [5]

Medicamentul sensibilizant	Autorii	Date imunologice
Sulfapiridina	Moeschlin, 1954 [27]	— Aglutinarea leucocitelor numai în prezenţa drogului — Activitate aglutinantă efemeră (manifestă între zilele 3-5 de la apariţia agranulocitozei)
Sulfametoxipiridazina	Johnson & Korst, 1961 [20]	
Amidopirina	Magis şi colab., 1962 [24] Goudemand şi colab., 1965 [12] Tierfelder şi colab., 1964, 1967 [38, 39]	
Noramidopirina	Magis şi colab., 1968 [23]	
Naftilmetilimidazolina	Mey & Vogel, 1965 [25]	
Clorpromazina	Hoffman şi colab., 1963 [16]	
Cloral hidrat	Tullis, 1958 [40]	În prezenţa drogului în serul bolnavilor : — pierderea mişcărilor ameboide a leucocitelor ; — serul manifestă activitate leucoaglutinantă şi, în prezenţa complementului, leucolitică (tehnica Tullis, 1958) [40]
Promazina	Tullis, 1961 [41]	
Hidroxiclorochina	Propp & Stillman, 1967 [32]	
Propranololul	Nawabi & Ritz, 1973 [29]	
Salicilazosulfapiridina	Ritz & Fischer, 1960 [35]	

Scanned with OKEN Scanner

al aglutinării leucocitelor nu este elucidat, el putînd fi atribuit fie dispariţiei rapide a drogului, fie a anticorpilor, fie a ambelor elemente. În stadiile precoce, în care anticorpii sînt încă prezenţi, aglutinarea poate fi intensificată prin adăugarea de drog. După ce anticorpii dispar, adăugarea drogului în ser rămîne fără efect [1].

Datorită rarităţii cazurilor precum şi caracterului efemer al aglutininelor leucocitare în acest tip de agranulocitoză, diferiţi autori au căutat şi alte procedee de punere în evidenţă a anticorpilor antigranulocitari dependenţi de droguri [5] (Tabelul nr. 19).

Ca şi în trombocitopeniile drog-dependente în declanşarea cărora s-a emis atît ipoteza care susţine formarea complexului sensibilizant drog-celulă cît şi aceea a lui Shulman care sugerează că anticorpii sînt elaboraţi nu faţă de complexul antigenic drog-trombocite, ci faţă de un complex stabil format de drog cu macromoleculele solubile, aceleaşi supoziţii sînt admise şi în fizio-patologia granulocitopeniilor medicamentoase.

Leucoaglutininele drog-dependente sînt prezente atît în fracţiunea IgG, cît şi în IgM din serurile bolnavilor. Într-un studiu efectuat de Magis şi colab., 1968 [23], utilizînd drogul sensibilizant marcat cu ^{131}I, s-a constatat fixarea acestuia la nivelul IgM, IgA, IgG şi la nivelul globulinelor beta şi alfa din serul de bol-

Tabelul nr. 19. METODE DE EVIDENŢIERE A ANTICORPILOR ANTIGRANULOCITARI DEPENDENŢI DE DROGURI
Sinteză după Ackroyd [5]

Testul utilizat	Autorii	Medicamentul	Rezultatele
Citotoxicitate	Wilson şi colab., 1971	Ajmalin (alcaloid de rauwolfia)	Neconcludente
	Magis şi colab., 1968	Noramidopirină	Pozitive
Consum antiglobulină	Malinvand şi colab., 1966 Malinvand, 1968	Fenilindanedionă	Pozitive
	Malinvand, 1968	Amidopirină	Pozitive
Fixarea complementului	Magis şi colab., 1968	Noramidopirină	Pozitive
Transformare limfocitară	Holland & Mauer, 1964 Halpern şi colab., 1967 Malinvand, 1968	Fenilindanedionă	Pozitive
Imunofluorescenţă	Bock, Hartl & Genth, 1970	Pyrazolin	Nesigure

Scanned with OKEN Scanner

nav, în timp ce în serurile de control, drogul conjugat nu era fixat de IgM şi IgA.

Încercările de a se produce modele experimentale de agranulocitoze alergice drog-dependente au dus la concluzia că condiţiile în care succesiunea evenimentelor imunologice se petrece la om, nu pot fi realizate niciodată în condiţii experimentale şi, de asemenea, condiţiile induse experimental nu pot fi extrapolate la condiţiile clinice întîlnite în patologia umană [1].

Din succinta trecere în revistă a cîtorva date de actualitate în domeniul agranulocitozelor alergice de origine toxică, reiese necesitatea investigării cît mai largi a fiecărui caz în parte, numai astfel concluziile în această problemă putînd constitui date de referinţă.

BIBLIOGRAFIE

1. ACKROYD, J. F. : *Immunological mechanisms in drug hypersensitivity,* Clinical Aspects of Immunology, third edition, edited by P.G.H. GELL, R.R.A. COOMBS and P. J. LACHMANN, Blackwell Sci. Publ., Oxford-London-Edinburgh-Melbourne, 1975, p. 913-961.
2. BERCEANU, ŞT. : *Anemiile hemolitice autoimune (A.H.A.I.). Hematologie clinică,* sub redacţia ŞT. BERCEANU, Edit. Medicală, Bucureşti, 1977, p. 306-329.
3. BERCEANU, ŞT. : *Patologia trombocitului. Hematologie clinică,* sub redacţia ŞT. BERCEANU, Edit. Medicală, Bucureşti, 1977, p. 767-810.
4. BROWN, B. C., PRICE, E. V., MOORE, M. B. : *Penicilloyl-polylysine as an intradermal test of penicillin sensitivity,* J. Am. med. Ass., 1964, 189, p. 599-604.
5. COOMBS, R. R. A., GELL, P. G. H. : *Classification of Allergic Reactions Responsable for Clinical Hypersensitivity and Disease,* Clinical Aspects of Immunology, third edition, edited by P. G. H. GELL, R. R. A. COOMBS and P. J. LACHMANN, Blackwell Sci. Publ., Oxford-London-Edinburgh- Melbourne, 1975, p. 761-781.
6. DACIE, J. V. : WORLLEDGE, SHEILA: *Auto-allergic Blood Diseases,* Clinical Aspects of Immunology, third edition, edited by P. G. H. GELL, R. R. A. COOMBS and P. J. LACHMANN, Blackwell Sci. Publ., Oxford-London-Edinburgh-Melbourne, 1975, p. 1149-1182.
7. DE WECK, A. L., GIRARD, J. P. : *Specific inhibition of allergic reactions to penicillin in man by a monovalent hapten. II. Clinical studies,* Int. Arch. Allergy, 1972, 42, p. 798-815.
8. FAULK, W. P., TOMSOVIC, E. J., FUDENBERG, H. H. : *Insulin resistance in juvenile diabetes mellitus. Immunologic studies,* Amer. J. med., 1970, 49, p. 133-9.
9. FAVEZ, G., HADORN, L. : *Détection d'anticorps anti-médicaments dans le sang circulant,* Path. et Microbiol. (Basel), 1963, 26, p. 834-45.
10. FOURNIER, E., GERVAIS, P. : *Dictionnaires des intoxications,* Editions Heures de France, Paris, 1970.
11. FREEDMAN, A. L., BARR, P. S., BRODY, E. A. : *Hemolytic anemia due to quinidine : observations on its mechanism,* Am. J. Med., 1956, 20, p. 806-16.
12. GOUDEMAND, M., DELMAS-MARSALET, Y., HABAY, D. : *Agranulocytose á rechute au pyramidon mis en évidence des anticorps allergiques,* Lille méd., 1965, 10, p. 605-8.
13. GRALNICK, H. R., Mc GINNISS, M., HALTERMAN, R. : *Thrombocytopenia with sodium cephalothin therapy,* Ann. intern. Med., 1972, 77, p. 401-4.
14. GREEN, I., PAUL, W. E., BENACERRAF, B. : *The behaviour of hapten — poly-L-lysine conjugates as complete antigens in genetic responder and as haptens in non-responder guinea-pigs,* J. exp. med., 1966, 123, p. 859-79.
15. HERBERT, W. J., WILKINSON, P. C.: *A Dictionary of Immunology Blackwell,* Sci., Publ., Oxford and Edinburgh, 1971.

Scanned with OKEN Scanner

16. HOFFMAN, G. C., HEWLETT, J. S., GARZÓN, F. L. : *A drug specific leucoagglutinin in a fatal case of agranulocytosis due to chlorpromazine,* J. clin. Path., 1963, 16, p. 232-4.
17. HUMPHREY, J. H., WHITE, R. G. : *Immunology for Students of Medecine,* third edition, Blackwell Sci. Publ., Oxford and Edinburgh, 1970.
18. IDSE, O., GUTHE, T., WILLCOX, R. R., DE WECK, A. L. : *Nature and extent of penicillin sidereactions with particular reference to fatalities from anaphylactic shock,* Bull. W.H.O., 1968, 38, p. 159-88.
19. ISHIZAKA, K., ISHIZAKA, T., HORNBROOK, M. M. : *Physicochemical properties of human reaginic antibody,* J. Immunol., 1967, 97, p. 754, 840.
20. JOHNSON, F. E., KORST, D. R. : *Pancytopenia associated with sulfamethoxypyridazine administration,* J. Amer. med. Ass., 1961, 175, p. 967-70.
21. LEVINE, B. B., FELLNER, M. J., LEVYTSKA, V., FRANKLIN, E. C., ALISBERG, N. : *Benzylpenicilloyl — specific serum antibodies to penicillin in man. II. Sensitivity of the hemagglutination assay method, molecular classes of the antibodies detected, and antibody titers of randomly selected patients,* J. Immunol., 1966, 96, p. 719-26.
22. LUPOVITCH, A., GREKIN, T., KRAEGER, C. : *A localized Arthustype hypersensitivity reaction to penicillin,* Ann. Allergy, 1968, 26, 206-10.
23. MAGIS, C. C., BARGE, A., DAUSSET, J. : *Serological study of allergic agranulocytosis due to noramidopyrine,* Clin. exp. Immunol., 1968, 3, p. 989-1003.
24. MAGIS, C., THIERFELDER, S., SAINT-PAUL, M., DAUSSET, J. : *Etude sérologique d'une agranulocytose allergique à l'aminopyrine,* Nouv. Revue fr. Hémat., 1962, 2, p. 602-8.
25. MEY, U., VOGEL, G. : *Immunohämatologische Beobachtungen bei medikamentosallergischer Agranulozytose,* Blut, 1965, 11, p. 290-3.
26. MIESCHER, P., MIESCHER, A. : *Die Sedormid-Anaphylaxie,* Schweiz. med. Wschr., 1952, 82, p. 1279-82.
27. MOESCHLIN, S. : *Weitere Beobachtungen über Immunoleukopenien und agranulocytosen,* Schweiz. med. Wschr,. 1954, 84, p. 1100-7.
28. MUELLER-ECKHARDT, C., KRETSCHMER, V., COBURG, K.-H. : *Allergische, immunhämolytische Anämie durch para-Aminosalicylsäure (PAS). Immunhämatologische Untersuchungen an drei Fällen,* Dtsch, med. Wschr., 1972, 97, p. 234-41.
29. NAWABI, I. U., RITZ, N. D. : *Agranulocytosis due to propranolol,* J. Amer. med. Ass., 1973, 223, p. 1376-7.
30. NORDQUIST, P., CRAMÉR, G., BJÖRNTROP, P. : *Thrombocytopenia during chlorothiazide treatment,* Lancet, 1959, 1, p. 271-2.
31. POPESCU, GR. I., PĂUN, R. : *Alergia medicamentoasă. Bolile alergice,* sub redacția I. GR. POPESCU, R. PĂUN, Edit. Med., București, 1977, p. 235-268.
32. PROPP, R. P., STILLMAN, J. S. : *Agranulocytosis and hydroxychloroquine,* New Engl. J. Med., 1967, 277, p. 492-3.
33. REDMOND, A. P., LEVINE, B. B. : *Delayed skin reactions to benzylpenicillin in man,* Int. Arch. Allergy, 1968, 33, p. 193-206.
34. RIPPS, C. S., FELLNER, M. J. : *Lymphocytes and drug hypersensitivity,* Lancet, 1966, 2, p. 803.
35. RITZ, N. D., FISHER, M. J. : *Agranulocytosis due to administration of salicylazosulfapyridine (azulfidine),* J. Am. med. Ass, 1960, 172, p. 237-40.
36. SHULMAN, N. R. : *A mechanism of cell destruction in individuals sensitized to foreign antigen and its implications in auto-immunity,* Ann. intern. Med., 1964, 6, p. 506-21.
37. SLIPKO, Z., WALEWSKA, I., BRAGIEL, I., JONAS, S. : *Purpura thrombopénique par sensibilisation à un médicament antihistaminique,* Presse méd., 1966, 74, p. 1193-94.
38. THIERFELDER, S., EULITZ, M., KARL, M. : *Immunologische Studien an einem Pyramidon-Leukocytenantikörper,* Klin. Wschr., 1967, 45, p. 78-83.
39. THIERFELDER, S., MAGIS, C., SAINT-PAUL, M., DAUSSET, J. : *Die Pyramidon-Agranulozytose : eine immunhämatologischestudie,* Dt. med. Wschr., 1964, 89, p. 506-12.
40. TULLIS, J. L. : *Prevalence, nature and identification of leucocyte antibodies,* New Engl. J. Med., 1958, 258, p. 569-78.

Scanned with OKEN Scanner

41. TULLIS, J. L. : *The role of leukocyte and platelet antibody test in management of diverse clinical disorders,* Ann. intern. Med., 1961, 54, p. 1165-80.
42. VON PIRQUET, C. : *Allergy. Münch. med. Wochenschr.*, 1906, 30, p. 1457. in *Clin. Aspects of Immunology,* edited by P. G. H. GELL, R. R. A. COOMBS, P. J. LACHMANN, Blackwell Sci. Publ., Oxford-London-Edinburgh-Melbourne, 1975, p. 1723-25.
43. VOSS, H. E., REDMOND, A. P., LEVINE, B. B. : *Clinical detection of the potential allergic reactor to penicillin by immunologic tests,* J. Amer. med. Ass., 1966, 196, p. 679-83.
44. WATSON, K. C., JOUBERT, S. N. : *Hemaglutination of cells treated with antibiotics,* Nature (Lond.), 1960, 188, p. 505-6.
45. WHITE, J. M., BROWN, D. L., HEPNER, G. W., WORLLEDGE, S. M. : *Penicillin induced haemolytic anaemia,* Brit. med. J., 1968, 3, p. 26-9.
46. WORLLEDGE, S. M. : *Autoantibody formation associated with methyldopa (aldomet) therapy,* Brit., j. Haemat., 1969, 16, p. 5-8.
47. YOUNG, R. C., NACHMAN, R. L., HOROWITZ, H. I. : *Thrombocytopenia due to digitoxin,* Amer. J. Med., 1966, 41, 605-14.

Scanned with OKEN Scanner

II. METODE DE EPURARE TOXICOLOGICĂ

Scanned with OKEN Scanner

7. DIUREZA FORȚATĂ, CU DEBITE MARI, ÎN INTOXICAȚIILE ACUTE

SORIN BUȘE-EPURE

Unul din principalele obiective în terapeutica pacienților cu intoxicații acute este eliminarea cît mai rapidă a toxicului din organism (dacă lucrul este posibil). Marea majoritate a toxicelor fiind eliminate pe cale renală, aceasta rămîne una din posibilitățile cele mai importante, la îndemînă și totodată mai puțin riscantă și mai ieftină. Sarcina terapeutului este să crească eliminarea urinară peste limitele fiziologice, fără a induce tulburări prea importante ale homeostaziei organismului, care să depășească ca risc gravitatea sindromului de intoxicație [1].

Creșterea debitului urinar la pacienții care nu prezintă leziuni renale anterioare se poate obține prin administrarea de diuretice osmotice și/sau saluretice, concomitent cu folosirea de soluții perfuzabile hidrogluco-ionice și menținerea unui bilanț hidroelectrolitic cît mai aproape de zero.

Considerăm „diureză forțată, cu debite mari" inducerea medicamentoasă a unei diureze orare de peste 500 ml [2, 3].

Diureza forțată, cu debite mari, este o metodă de epurare toxicologică indicată în toate intoxicațiile acute cu substanțe care se elimină fiziologic pe cale urinară (complet sau predominent). Metoda se aplică numai în unitățile sanitare cu paturi, de preferință dotate cu un laborator care poate efectua ionograme în lichidele biologice. Dacă forma clinică sau toxicitatea substanței incriminate dictează aplicarea unei metode de epurare mai rapide și mai specializate (rinichi artificial, dializă peritoneală, hemoperfuzie, exsanguinotransfuzie etc.), utilizarea paralelă a diurezei forțate ca metodă de epurare nu este contraindicată, ci dimpotrivă.

Tehnica [1] : întrucît este necesară administrarea în timp scurt, pe cale intravenoasă, a unor cantități mari de soluții, este indicat a se practica de la început cateterizarea endovenoasă (pe cale percutană sau chirurgicală, după posibilități) ; această tehnică, pe lîngă avantajul asigurării unei căi venoase stabile, care oferă posibilitatea unei perfuzii cu debite mari, permite mobilizarea pacientului, urmărirea presiunii venoase centrale și evită riscul perfu-

Scanned with OKEN Scanner

ziei paravenoase. Se recomandă, de asemenea, de la început, cateterizarea vezicii urinare, pentru urmărirea precisă a diurezei orare.

La primirea bolnavului se recoltează probe de sînge pentru hemogramă, hematocrit, ionogramă, echilibru acido-bazic, identificare şi dozare toxic (dacă se poate) şi urină pentru ionogramă, uree, dozare toxic. Se notează presiunea arterială, alura ventriculară, presiunea venoasă centrală şi nivelul conştientului, parametrii care vor fi monitorizaţi în tot timpul aplicării tratamentului.

Înainte de a începe diureza forţată se corectează eventualele dezechilibre hidroelectrolitice, acido-bazice şi volemice (prin administrare de soluţii hidroelectrolitice, dextrani şi soluţii alcaline).

În funcţie de situaţie, se va face bilanţul hidroelectrolitic la 6, 12 sau 24 ore (repetînd ionograma sanguină şi urinară).

Se începe administrarea de soluţii glucozate (5-10%), saline (0,9%), alcaline (bicarbonat molar în cazul intoxicaţiei cu barbiturice sau salicilaţi), cu un ritm de 1 000—1 500 ml/oră la început, apoi scăzînd la 800-500 ml/oră, în funcţie de răspunsul diuretic. Se administrează de asemenea manitol 10-20% şi/sau Furosemid în prize repetate (Furosemid singur, în doze orientative de 8-10 mg/oră, manitol singur 10 g/oră sau combinate : Furosemid 5 mg/oră şi manitol 5-6 g/oră). Dozele de diuretice trebuie însă ajustate (individualizate) în funcţie de răspunsul diuretic, ele variind foarte mult de la un caz la altul (vezi fig. nr. 10).

Tehnica se aplică timp de 6-24 ore, la nevoie putînd fi prelungită 48 sau chiar 72 ore, obţinîndu-se diureze de 12-15 l/24 ore. Nu recomandăm diureze mai mari, eficienţa epurării de toxic nefiind mai însemnată la debite mai importante (diluţia fiind prea mare), în schimb crescînd riscul tulburărilor hidroelectrolitice şi de hemoliză acută. Considerăm ca cele mai indicate debitele orare de 500-700 ml la care eficienţa eliminării de toxic este maximă. La asemenea debite pierderile de electroliţi sînt întrucîtva constante, putînd fi prevăzute cu relativă uşurinţă. Din experienţa noastră pe 20 de bolnavi, pierderile medii de electroliţi urinari au fost : pentru sodiu 100 mEq/l (fig. 11), pentru potasiu 20 mEq/l (fig. 12), pentru clor 200 mEq/l (fig. 13). La

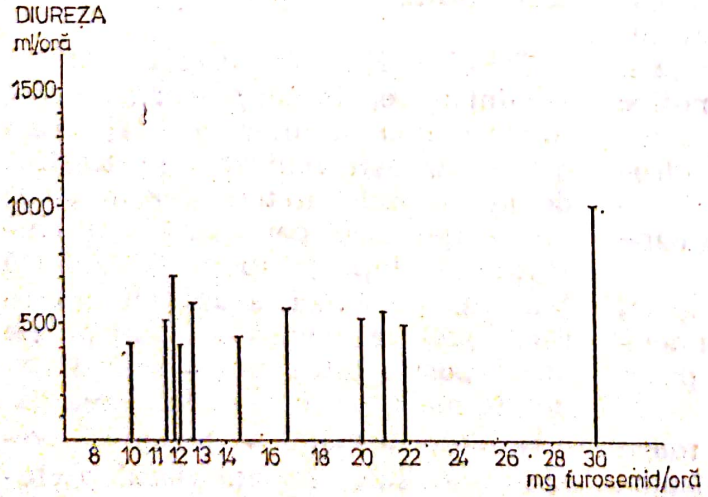


Fig. 10. Variaţia răspunsului diuretic în funcţie de dozele de diuretic administrate.

Scanned with OKEN Scanner

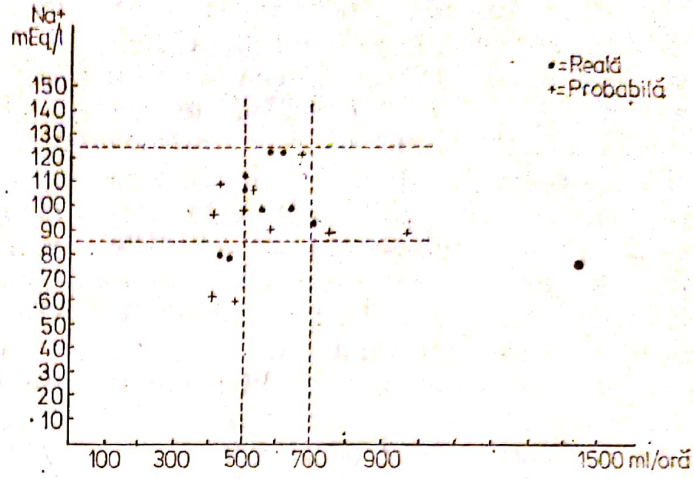


Fig. 11. Pierderile urinare medii de sodiu

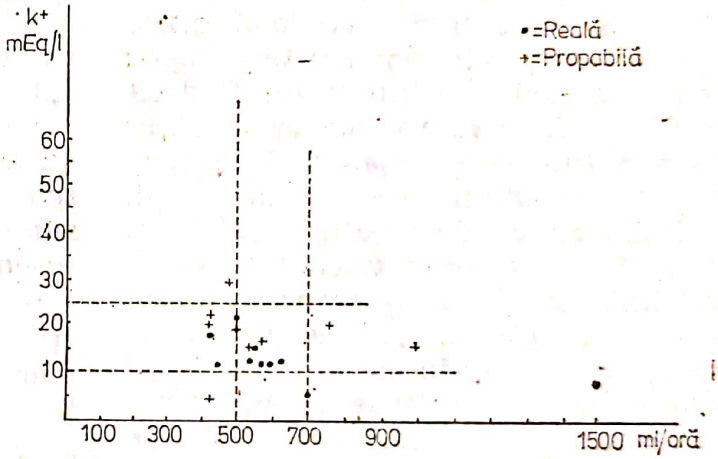


Fig. 12. Pierderile urinare medii de potasiu

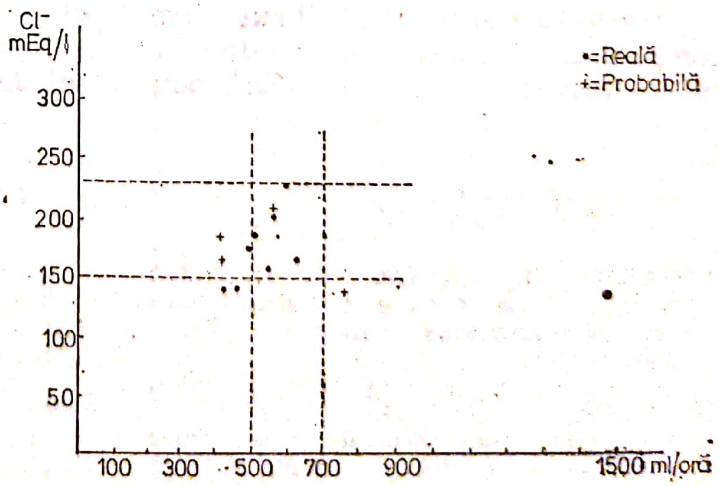


Fig. 13. Pierderile urinare medii de clor

Scanned with OKEN Scanner

aceste debite urinare mari trebuie ținut seama de pierderile de calciu și magneziu ; administrarea de 3-4 g $CaCl_2$ și de 5-10 g sulfat de Mg în 24 ore la debitele recomandate sînt suficiente pentru acoperirea pierderilor. De asemenea este necesar să se țină seama că soluțiile perfuzabile (cu excepția bicarbonatului și manitolului) sînt acide și deci trebuie administrată o cantitate corespunzătoare de bicarbonat (200—250 mEq bicarbonat de sodiu sînt suficienți pentru 24 ore).

Pierderile urinare de electroliți se compensează cu ușurință prin administrarea acestora în perfuzii, ținîndu-se cont de ionograma urinară inițială și de faptul că la debitele prescrise, urinile sînt foarte diluate ; singurul ion care nu poate fi decît cu dificultate compensat ca pierdere este clorul, care se elimină în cantități crescute față de ceilalți ioni, administrarea de soluții de NaCl și KCl în acest scop ducînd la exces al Na și K. Se poate încerca clorură de magneziu în loc de sulfat de magneziu, dar, în general, deficitul de clor se compensează în următoarele 24-48 ore, fără probleme deosebite [1].

Pe lotul de 20 bolnavi menționați mai sus, ionogramele finale au fost, cu excepția clorului, în jurul cifrelor normale, cu valori medii de : 142 mEq/l pentru sodiu, 4,36 mEq/l pentru potasiu, 96 mEq/l pentru clor, 4,76 mEq/l pentru calciu și 25,3 mEq/l pentru bicarbonat.

O mențiune specială o facem pentru intoxicațiile cu barbiturice : la alcalinizarea urinii crește eliminarea drogului, alcalinizare care se obține prin administrarea de 500-1 000 mEq bicarbonat de sodiu în 24 ore sau chiar mai mult.

Se recomandă urmărirea apariției de hemoglobină în urină, mai ales la debite mari urinare (peste 12-15 l/24 ore), semn de hemoliză prin hemodiluție brutală. În asemenea cazuri administrarea de dextrani cu moleculă mică (40 000) și hemisuccinat de hidrocortizon (în medie 400 mg/24 ore) este eficientă ; incidentul apare mai ales cînd metoda este aplicată mai mult de 24-48 ore.

La debite urinare de 500-700 ml nu am observat diferențe semnificative în pierderile de electroliți la administrare de manitol sau de furosemid.

Singurele contraindicații pentru aplicarea diurezei forțate cu debite mari sînt reprezentate de insuficiențele cardiace decompensate, precum și de afecțiunile renale acute sau cronice.

Considerăm metoda diurezei forțate, cu debite mari, ca valoroasă datorită eficienței sale ridicate, lipsei de agresivitate și costului redus.

BIBLIOGRAFIE

1. BARON, D., DESIRAS, H. et. NICOLAS, F. : *La diurese osmotique dans les intoxications aiguës Chaier* d'anésth., *1973*, 21, 7, 883.
2. BUȘE-EPURE, S., NIȚESCU, P., SUBȚIRICĂ, E., FLOREA, V. SITCAI, N.: *Experiența noastră în aplicarea diurezei forțate cu debite mari în intoxicațiile acute*, I-ul Congr. Nat. Anest. Ter. Intens., București, *1976*.
3. KLEINBERGRE, Von G., KOTZAUREK, R., PALL, H., PICHLER, M., SZELLES, S. : *Standardisierte Forcierte Diurese (SFD) ; Elektrolytverhalten im Serum und Harn*, Wiener Kiln, Wochen., *1976*, 88, 449.

Scanned with OKEN Scanner

8. HEMODIALIZA ÎN INTOXICAȚIILE ACUTE

EUGEN SUBȚIRICĂ

Hemodializa este o metodă de epurare extrarenală a toxicelor endogene și exogene, care a fost introdusă în arsenalul terapeutic modern în ultimele decenii. Ea este superioară ca eficiență altor tehnici de epurare a substanțelor toxice, liber circulante în sînge sau labil legate de transportorii plasmatici.

Metoda constă în realizarea unui contact mediat de o membrană de celofan semipermeabilă între sîngele care conține substanța de dializat și soluția cristaloidă (cu o compoziție ionică relativ similară serului sanguin). Între sînge, care este un fluid coloidal cristaloid și soluția cristaloidă au loc transferuri de ioni, molecule și apă, conform principiilor osmozei, ultrafiltrării și difuziei diferențiate.

Osmoza presupune un transfer de apă și electroliți dinspre compartimentul cu presiune coloid-osmotică mică (soluția cristaloidă) spre compartimentul cu presiune coloid-osmotică mare (fluidul coloidal-cristaloid).

Ultrafiltrarea se realizează atunci cînd presiunea hidrostatică în compartimentul coloido-cristaloid depășește presiunea coloid-osmotică, realizîndu-se un transfer de apă și electroliți spre soluția cristaloidă.

Difuzia diferențială (dializa) are loc în momentul cînd cele două compartimente se află în echilibru osmotic și hidrostatic, respectiv cînd în compartimentul cristaloid se găsesc anumiți solvenți existenți și în compartimentul coloid, dar în cantitate suficientă pentru a realiza un echilibru osmotic. În această situație, solviții, care nu sînt prezenți în compartimentul cristaloid vor suferi un transfer net (difuzie diferențială) din compartimentul coloid.

Viteza transferului, pentru presiuni hidrostatice egale depinde de (2) :

— gradientul de concentrație al substanței dializate, condiție care impune uneori schimbarea lichidului de dializă pe timpul lucrului ;

— încărcarea electrică a solviților din lichidul de dializă ;

— porozitatea membranei de celofan ;

— raportul dintre fluxul sanguin și fluxul lichidului de dializă, astfel fluxurile optime sînt de 300-500 ml/min. pentru sînge și de 2-3 l/min. pentru lichid ;

Scanned with OKEN Scanner

— suprafaţa de contact dintre cele două compartimente (1,5-2 m^2) ;

— difuzibilitatea substanţei prin membrana semipermeabilă. Ea se exprimă prin termenul de dializanţă sau clearence-ul de dializă al substanţei :

$$\frac{\text{conc. sang. la intrare-conc. sang. la ieşire}}{\text{conc. sang. la intrare}} \cdot \text{fluxul sang.} = D \text{ (ml/min).}$$
(ml/min.)

Dializanţa se exprimă în ml/min. sînge complet epurat de substanţa dializată şi poate fi comparată cu valoarea obţinută pentru uree (dializanţă relativă la uree).

Aceasta este dializanţa teoretică a substanţei respective existente în sînge. Ea se manifestă ca atare la începutul dializei, cînd concentraţia ei în lichidul de dializă este nulă. Pe parcursul hemodializei, concentraţia sa în lichidul de dializă creşte şi gradientul de concentraţie scade. Calcularea dializanţei efective a substanţei la un moment dat se va face după formula (propusă de Galletti — 1967) :

$$\frac{\text{conc. sang. la intrare-conc. sang. la ieşire}}{\text{conc. sang. la intrare-conc. la lichidul de dializă}} \cdot \text{fluxul sang.} = D \text{ (ml/min.)}$$

Dializanţa efectivă este strict dependentă de suprafaţa de contact dintre cele două compartimente, după cum reiese din formula propusă de Renkin (1956), integrînd legea lui Fick :

$$D = \underset{\text{(ml/min.)}}{\text{flux sang.}} \cdot \left(1 - e^{-\frac{P\,S}{\text{flux sang.}}}\right),$$

unde S este suprafaţa, iar

$$P = \left(\frac{cm}{min.}\right) = \text{permeabilitatea membranei} = \frac{\text{Viteza de difuzie/cm}^2 \text{ (moli/min.)}}{\text{Gradientul de conc. (moli/cm}^3\text{)}}.$$

Deoarece în realitate există diferenţe între presiunile hidrostatice şi coloid-osmotice din cele două compartimente, acestea vor influenţa şi ele viteza transportului substanţei de dializat.

Condiţiile standard elaborate de Schreiner (1958), pentru a socoti aplicabilitatea hemodializei la eliminarea unei anumite substanţe, sînt (2) :

1. Substanţa trebuie să poată difuza prin membrana de celofan, din serul sanguin şi să posede o dializanţă rezonabilă (tabelul 16).

2. Substanţa trebuie să fie suficient de bine distribuită în compartimentele accesibile ale fluidelor organismului. Dacă ea este legată de proteine în proporţie substanţială sau este concentrată în compartimente tisulare greu accesibile (lichid pleural, ler, oase etc.) eficienţa dializei este net diminuată. Cu cît cantitatea fixată este mai labilă, putîndu-se relativ rapid echilibra cu plasma, cu atît impietarea eficienţei dializei este mai mică.

3. Toxicitatea clinică a substanţei este de fapt dependentă de concentraţia sanguină a toxicului şi timpul cît organismul a fost expus la această concentraţie (astfel definindu-se raportul citotoxic timp-doză). Hemodializa trebuie aplicată rapid deoarece oricînd are capacitatea să reducă concentraţia sanguină şi timpul de expunere la aceasta.

4. Cantitatea de substanţă dializată este necesar să constituie o parte semnificativă de substanţă epurată adăugată la cantitatea epurată pe celelalte căi : metabolice, urinar, pulmonar etc.).

Hemodializa se utilizează în intoxicaţiile acute — în asociere cu celelalte tehnici curente de epurare

Scanned with OKEN Scanner

(spălarea tegumentelor și mucoaselor, lavajul gastric și / sau intestinal, purgativele saline, soluțiile neutralizante, exsanguinotransfuzia etc.). Atunci cînd este posibil ea poate înlocui dializa peritoneală și uneori exsanguinotransfuzia.

Indicațiile clinice ale hemodializei în intoxicațiile acute sînt :

1. Intoxicațiile clinice severe cu afectarea funcțiilor vitale.

2. Ingestia sau absorbția de substanță într-o doză care se înscrie în limitele potențial letale.

3. Concentrația sanguină potențială în limite letale.

4. Evoluția gravă a intoxicației care, prin efectele sale, împiedică căile normale de epurare (renale, hepatice, pulmonare).

5. Afectarea organică preexistentă (hepatică, renală) care împiedică funcția organului primordial, ce realizează epurarea substanței respective.

6. Determinarea în sînge a unei cantități semnificative de substanță, care poate fi metabolizată în compuși mult mai toxici.

7. Deteriorarea clinică progresivă a intoxicației, sub alte forme de tratament.

8. Coma prelungită care prezintă riscuri mari vitale sau de complicații.

9. Prezența de afecțiuni preexistente care cresc riscurile comei prelungite, necesitînd scurtarea sa la maximum.

10. Dezvoltarea unei complicații majore.

În orice caz, evaluarea indicației de hemodializă se va face inițial clinic și apoi pe baza determinărilor de laborator ; în cazul concentrațiilor sanguine mici cu stare clinică deosebit de gravă nu se va ține cont de valoarea determinată la acel moment, la fel ca la ingestia recentă de substanță toxică, în cantitate mare.

Ca principiu general, hemodializa nu trebuie să perturbe echilibrul hidroelectrolitic și volemic al organismului și între compartimentele acestuia. De aceea, este necesar să fie bine cunoscute o serie de probleme de metodologie privind aplicarea hemodializei, cum sînt : alegerea aparatului, variantei și lichidului de dializă, realizarea fluxurilor optime de dializă, a criteriilor obiective de apreciere a eficienței și timpului de dializă, prevenirea complicațiilor.

Alegerea aparatului de hemodializă constituie o chestiune majoră, în special atunci cînd se pune problema realizării unor anumiți parametri (flux sanguin peste 300 ml/min., ultrafiltrare). Dializanța efectivă a unei substanțe variază de la aparat la aparat, de exemplu ureea are o dializanță de 150 ml/min. cu aparatul Kolff Twin Coil și de 100 ml/min. cu aparatul Kiil. Dializanța relativă la uree a celorlalte substanțe dializabile rămîne aceeași. Pentru diferiți melci folosiți, dializanța diferă însă. Caracteristicile aparaturii pot fi ameliorate prin prelungirea ședinței de hemodializă cu un timp proporțional cu deficitul de dializă față de cel dorit sau schimbînd mai frecvent lichidul de dializă, pentru păstrarea unui gradient de difuzie optim. O condiție esențială este cunoașterea perfectă a aparaturii. Capacitanța circuitului arterial și al melcului nu trebuie să afecteze volumul circulant ; ea este necesar să fie amorsată, iar fluxul sanguin maxim impus trebuie să fie în funcție de rezistența la curgere pentru a nu produce hemoliză.

Scanned with OKEN Scanner

Stabilirea variantelor de dializă constituie o problemă în special în cazul dezechilibrelor hidro-minerale. La bolnavii cu supraîncărcare cu apă şi sare se poate folosi ultrafiltrarea pentru depletorizare. În cazul celor cu echilibru volemic instabil se preferă difuzia selectivă.

Alegerea lichidului de dializă a constituit întotdeauna o problemă de metodologie. La fixarea compoziţiei lichidului se ţine cont de o serie de parametri fizico-chimici. Osmolaritatea lichidului de dializă trebuie să fie în jur de 300 mOsm/l (ajustat cu glucoză). Se va avea în vedere faptul că glucoza poate trece prin membrana de dializă, în funcţie de glicemia bolnavului (atenţie la bolnavii hipoglicemici). De asemenea pH-ul soluţiei trebuie adus la o valoare medie de cca 7,4 (cu acid lactic sau bicarbonat). Ajustarea pH-ului se va face înainte de asocierea de $CaCl_2$, pentru ca acesta să se poată solvi (acidul lactic se asociază înainte, pentru reducerea pH-ului). Conţinutul în sodiu va fi în jur de 138-140 mEq/l, astfel putîndu-se corecta eventualele hiponatremii. Potasiul se ajustează în funcţie de nivelul potasiului sanguin. Nu se vor aplica niciodată formule prestabilite de lichide de dializă fără a avea rezultatul ionogramei sanguine. Temperatura lichidului de dializă trebuie termostată la cca 37° ; creşterea temperaturii favorizează hemoliza şi coagularea, apariţia de reacţii febrile şi mărirea tensiunii arteriale a pacientului.

Formula cea mai frecvent folosită de noi pentru lichidul de dializă, în intoxicaţiile acute, este :

Glucoză	600 g
Na Cl	160 g
CO_3HNa	210 g
$Ca\ Cl_2$	250 ml sol. 20%
KCl	10 g
Apă	120 L

De asemenea, o formulă interesantă a fost elaborată de Parsons şi McCracken :

NaCl	660 g
K acetat	34,3 g
CO_3HNa	225 g
Ca acetat	20 g
Mg acetat 4 H_2O	10,4 g
Glucoză	400 g
Apă	100 L

Această formulă este singura care realizează concentraţiile de ioni, pH-ul şi osmolaritatea optime :

Na	140	mEq/l
K	3,6	mEq/l
HCO_3	27	mEq/l
Mg	1,7	mEq/l
Ca	6	mEq/l
Cl	113	mEq/l
pH	7,4	
mOsm	300	

Menţionăm faptul că acidul acetic care trece în circulaţie nu are efecte farmacologice specifice.

La finele hemodializei, aceasta va fi neutralizată cu protamină, calculată echimolar.

Realizarea fluxurilor optime de dializă are importanţă pentru obţinerea unei eficienţe bune în timp util (3-6 ore de dializă (3).

Fluxurile prea scăzute de sînge nu permit epurarea cu eficienţa dorită. Astfel, scăderea fluxului sanguin de la 300 ml/min. (fluxul cel mai frecvent folosit) la 200 ml/min. poate fi însoţită de o diminuare a dializanţei efective cu 30-50%, în funcţie de suprafaţa de dializă. Creşterea fluxului sanguin se poate însoţi de mărirea hemolizei şi a tensiunii arteriale a pacientului, uneori necesitînd tratament vasodilatator modest (papaverină) sau brutal (ganglioplegice). Posibilitatea de a obţine fluxuri sanguine satisfăcătoare

Scanned with OKEN Scanner

depinde de aparatura folosită. În limitele unor fluxuri de 200-300 ml/min. rezultă, la aparatele cu melci, dializanţe medii pentru uree de 110-150 ml/min, iar la cele cu membrane în straturi, cu 15% mai puţin. Dializanţa relativă la uree a celorlalte substanţe rămînînd constantă, se apreciază că aceste limite sînt cele utile pentru hemodializa în intoxicaţiile acute.

Criteriile obiective de determinare a eficienţei hemodializei constau în calcularea procentuală : a scăderii concentraţiei de toxic din sînge în unitatea de timp (oră) ; a timpului de înjumătăţire a toxicului circulant, a dializanţei efective a toxicului la diferite momente ale dializei şi în raportarea acesteia la dializanţa ureei. Ca tehnică de prelevare a probelor de sînge necesare determinărilor cantitative, menţionăm că după prelevarea probei arteriale, trebuie lăsat să treacă un timp aproximativ egal cu cel necesar scurgerii fluxului sanguin prin tot circuitul ; numai după aceea se prelevează proba venoasă şi se face calculul dializanţei efective. Scăderea marcată sub valoarea iniţială a dializanţei efective în cursul hemodializei indică necesitatea schimbării lichidului de dializă, fapt ce conduce la refacerea gradientului de concentraţie sub care toxicul se dializează. Astfel, dacă în decursul a 6 ore de dializă, lichidul de dializă se schimbă de două ori extracţia toxicului creşte cu cca 16% ; cînd el se modifică de trei ori, extracţia se măreşte cu cca 20%. Nu este necesară schimbarea mai frecventă a lichidului, deoarece la schimbări foarte frecvente maximum de stimulare a eficienţei este de 31%. Obţinerea unei diferenţe semnificative între dializanţa medie unanim acceptată pentru un toxic şi cea iniţial obţinută semnifică necesitatea creşterii (prudente) a fluxului sanguin sau existenţa unor factori care impietează epurarea. De exemplu, pH-ul prea acid al mediului poate diminua semnificativ dializanţa unor substanţe toxice ionizabile în mediu acid şi care pot fi dializate numai în forma neionizată (de exemplu, barbituricele) ; pH-ul prea acid poate de asemenea modifica legarea toxicului de proteine. Dializanţa unor toxice poate fi diminuată şi de substanţe înrudite chimic. Astfel, dializanţa fluorului este net diminuată de existenţa clorului în lichidul de dializă, care trebuie schimbat.

Cunoaşterea fenomenelor ce însoţesc hemodializa permite luarea unor măsuri eficiente, în timp util, de prevenire a complicaţiilor (3, 6). De exemplu, unele dintre complicaţii se datoresc temperaturii lichidului de dializă. Ridicarea temperaturii lichidului peste temperatura centrală a bolnavului poate duce la reacţii febrile, creşterea tensiunii arteriale a pacientului şi accentuarea hemolizei şi / sau coagulabilităţii. Cu excepţia hipotermiei accidentale, se urmăreşte menţinerea temperaturii lichidului de hemodializă cu 1-2 grade C sub temperatura centrală.

Complicaţiile majore ale hemodializei sînt :

— Ruperea celofanului, ceea ce permite trecerea în circulaţie a soluţiei de dializă care nu este sterilă, generînd reacţii pirogene şi uneori septicemii. De aceea la apariţia unui asemenea accident se impune întreruperea hemodializei şi schimbarea montajului. Cauza cea mai importantă a accidentului este creşterea presiunii hidrostatice în circuit. Prin monitorizarea presiunii hidrostatice pe tot timpul şedinţei de hemodia-

Scanned with OKEN Scanner

liză faptul poate fi evitat (măsură realizată de toate aparatele moderne).

— Coagularea sîngelui în circuit, fapt care se previne prin heparinarea eficientă (timpul de protrombină menţinut la 30%). Determinările testelor de coagulare se vor efectua la fiecare 30-60 min. (timpul biologic de înjumătăţire a heparinei este de cca 3 ore). Heparinarea se poate face continuu (infuzarea de heparină la intrarea în circuit şi antagonizarea automată la ieşirea din circuit cu soluţii echimolare de protamină) sau intermitent. În general, se administrează 100-125 mg substanţă la începutul hemodializei şi 10 mg/oră pentru întreţinerea operaţiei de heparinizare. Doza totală pentru o hemodializă este în general de 2 mg/kg corp.

— Hemoliza sîngelui — ce poate fi favorizată de unele toxice şi care poate accentua sau determina insuficienţa renală prin blocaj tubular — necesită uneori întreruperea hemodializei, dar cel mai frecvent, transfuzie de sînge şi diureză forţată (în cazuri grave exsanguinotransfuzie).

— Hipertermia prin reacţie pirogenă este prevenită, prin controlul permanent al temperaturii şi antagonizată, prin antipiretice sau hipotermizante.

— Şocul, care este una dintre complicaţiile redutabile, impune monitorizarea PA şi PVC şi corectarea lor prin administrare de sînge, dextran 40, hidrocortizon, calciu, effortil.

— Hipovolemia, prin deshidratare, în special în caz de ultrafiltrare, se poate preveni prin monitorizarea greutăţii corporale pe timpul dializei (pat-cîntar), a PA, a PVC şi a hematocritului.

Corectarea se efectuează cu soluţii izotone polielectrolitice (soluţia Ringer ori ser fiziologic) sau dextran 40.

Complicaţiile minore ale hemodializei sînt :

— Erori de formare a compoziţiei băii, generînd tulburări hidroelectrolitice sau de osmolaritate.

— Erori legate de menţinerea temperaturii băii, care conduc la hipotermie sau hipertermie cu modificări în acelaşi sens a PA.

— Aritmii prin modificări bruşte sistemice (mai rapide decît cele regionale coronariene) de concentraţie a ionilor (K, Ca).

— Hipotensiune fără cauză aparentă, frecventă la debite mici de shunt (sub 200 ml/min) ; faptul necesită creşterea debitului de extragere a sîngelui.

— Hipertensiune arterială fără cauză aparentă, care se produce în special la fluxuri sanguine mari de shunt. Mărirea PA este în general de 10—15% şi este benefică. Rar apare o creştere marcată şi necesită ganglioplegice în perfuzie dirijată (pentolinium bitartra, Arfonad).

— Leucopenie şi trombocitopenie, trecătoare şi de scurtă durată.

Indicaţiile toxicologice ale hemodializei sînt în general de trei categorii (1, 2, 3, 8, 10).

1. Intoxicaţii acute sistemice cu substanţe toxice dializabile.
2. Insuficienţă renală acută toxică în stadiul uremic-enuric.
3. Tubulo-nefrite acute toxice neanurice, potenţiale sau manifeste, în faza acută a intoxicaţiei, pentru prevenirea IRAc.

Indicaţii relative sînt considerate :

4. Hiperpotasemia peste 7 mEq/l (de retenţie, hipercatabolică şi / sau de lezare celulară).

Scanned with OKEN Scanner

5. Acidoza metabolică gravă cu SB sub 12 mEq/l şi AB sub 10 mEq/l.

6. Hipotermia accidentală (frecvent asociată cu intoxicaţiile etilice, barbiturice etc.).

În intoxicaţiile acute cu substanţe toxice dializabile hemodializa se aplică în virtutea criteriilor standard elaborate de Schreiner şi a indicaţiilor clinice expuse la începutul acestui capitol. Astfel, în cazurile cele mai frecvente de intoxicaţii acute, ea este strict indicată atunci cînd se determină concentraţii de toxic egale sau mai mari decît următoarele valori (plasmatice) (9, 10) :

— Fenobarbital 150 mg/l (sau 80 mg/l cu afectarea funcţiilor vitale ; ingestia de peste 5 g).

— Ciclobarbital 60 mg/l (sau 35 mg/l cu afectarea funcţiilor vitale ; ingestia de peste 10 g).

— Meprobamat 200 mg/l.

— Salicilaţi 800 mg/l (chiar 100 mg/l în caz de acidoză cu AB sub 10 mEq/l sau convulsii ; ingestia de peste 20 g).

— Bromuri 1 g/l (mai corect la 40 mEq/l Br).

— Alcool etilic 6 g/l.

— Alcool metilic 1 g/l.

— Etilen glicol — ingestie de peste 100 ml (generînd 3-10 g acid oxalic).

Tabelul nr. 20. TOXICE DIALIZABILE CU DIALIZANŢĂ APRECIABILĂ

Alcooli :

Etanol
Metanol
Etilen-glicol
Isopropanol

Analgezice :

Acid acetilsalicilic
Metilsalicilat
Fenacetină
Dextropropoxifen
Amidopirină

Antibiotice :

Streptomicină
Kanamicină
Neomicină
Vancomicină
Penicilină
Ampicilină
Polimixină
Sulfonamide
Cefalotină
Izoniazidă
Cefaloridină
Cicloserină
Cloramfenicol
Tetracicline
Nitrofurantoină

Halogenuri :

Bromuri
Cloruri
Ioduri
Fluoruri

Metale (săruri solubile, radioizotopi) :

Stronţiu, Calciu, Fier
Plumb, Sodiu, Potasiu
Magneziu.

Barbiturice :

Barbital (Veronal)
Fenobarbital (Gardenal)
Amobarbital (Eunoctal)
Pentobarbital (Nembutal)
Butobarbital (Soneryl)
Secobarbital (Immenoctal)
Ciclobarbital (Medomine)

Tranchilizante & Sedative :

Glutetimidă (Doridene)
Difenilhidantoină (Dihydan)
Primidonă (Mysoline)
Meprobamat (Equanil)
Etclorvinol (Placidyl)
Etinamat (Valimyl)
Metilprilon (Nodular)
Trifluperazină (Terfluzine)
Tranilcipromină (Tylciprine)
Pargilină
Codeină
Gallamină (Flaxedil)
Paraldehidă
Hidratul de cloral
Metaqualonă (Mandrax)
Mecloqualonă (Nubarene)

Toxice endogene :

Amoniac
Acid uric
Bilirubină conjugată
Acid lactic
Cistină

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 20 — continuare

Substanţe diverse :

Tiocianat	Anilină
Clorat de sodiu	Clorat de potasiu
Eucaliptol	Acid boric
Bicromat de K	Acid cromic
Dextroamfetamină	Citrat de sodiu
Dinitro-orto-crezol	Ergotamină
Ciclofosfamidă	5-Fluorouracil
Metotrexat	Apiol
Chinină	Camfor
Atropină	Citrat

Eficienţa hemodializei în diferite tipuri de intoxicaţii acute sistemice cu substanţe dializabile diferă, după cum am arătat, de o multitudine de factori, dintre aceştia cei mai importanţi fiind bineînţeles următorii : momentul aplicării (respectarea indicaţiilor de urgenţă) ; dializanţa efectivă a toxicului (tabelele 20-26) ; condiţiile tehnice de efectuare ; potenţarea cu alte mijloace de epurare sau neutralizare) (asocierea cu hemoperfuzia sau diureza forţată).

Prezentăm principalele date apărute în literatură sau reieşite din experienţa noastră, privind eficienţa hemodializei în intoxicaţiile cu principalele clase de substanţe toxice dializabile, luînd în considerare numai influenţa dializanţei efective a toxicului (moment şi tehnică optime).

Se observă o mare variaţie a eficienţei hemodializei în diferite tipuri de intoxicaţii acute cu substanţe depresoare ale sistemului nervos central (sedative, tranchilizante, hipnotice sau anticonvulsivante).

Fenotiazinele nu ocupă un loc în lista toxicelor depresoare centrale

Tabelul nr. 21. EFICIENŢA HEMODIALIZEI ÎN INTOXICAŢIILE ACUTE CU SUBSTANŢE DEPRESOARE ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Toxicul	Comentarii						Obs.
	Dializanţa		Extracţie	Reducerea			
	maximă	medie		conc. sang.	T½	Doză	
Fenobarbital	peste 100	100		45—62	10%	45%	Valori finale după 6 ore hemodializă
Amobarbital	95	90			0,7%	30%	
Pentobarbital	85						
Secobarbital	65						
Glutetimidă	100	50					
Difenilhidantoină			64%				
Primidonă			25%				
Meprobamat		20	50%				
Etclorvinol	105	50			62,5%		
Clordiazepoxid			50%				
Metaqualonă		30	45%				
Bromuri		124	90%		1%		

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 22. EFICIENȚA HEMODIALIZEI ÎN INTOXICAȚIILE ACUTE CU DROGURI ANALGETICE MINORE

Toxicul	Comentarii			
	Dializanța medie (ml/min)	Clearence-ul dializa (ml/min)	Extracția (%)	Reducerea $T^1/_2$ (%)
Acidul acetilsalicilic	100		50	25
Propoxifen	300	100	7	
Acetofenetidin-metabolit : anilina	Valori necomunicate			

la care se indică dializa, ele putînd fi extrase în cantități puțin semnificative (clearance de dializă de 2-4 ml/min, realizînd o extracție de numai 2% din concentrația circulantă) numai în așa-numita „dializă lipidică". Aceasta se realizează transformînd soluția de dializă într-o emulsie lipidică de ulei de soia.

Antidepresoarele triciclice nu posedă nici ele un indice semnificativ de dializanță, clearance-ul de dializă pentru amitriptilină fiind de numai 1 ml/min.

În schimb, eficiența hemodializei este considerabilă în intoxicațiile acute cu bromuri, difenilhidantoină, meprobamat, clordiazepoxid, meta-

Tabelul nr. 23. EFICIENȚA HEMODIALIZEI ÎN INTOXICAȚIILE ACUTE CU SUBSTANȚE ANTIBIOTICE

Toxicul	Comentarii			
	Dializanța (ml/min)	Clearence-ul (ml/min)	Extracția doza circ. (%)	Reducerea $T^1/_2$ (%)
Penicilină			semnificativ	
Ampicilină				10
Streptomicină	16		50-66	
Kanamicină		5	50	la uremici
Neomicină			semnificativ	
Cefaloridină			25-35	
Tetraciclină	20-50		20	50 (uremici)
Oxitetraciclină		5		
Cloramfenicol			20	
Sulfonamide			15	
Nitrofurantoină	70			
Izoniazidă	24-49		18,5	0,5

Scanned with OKEN Scanner

qualona, etclorvinol, mai mică (dar semnificativă) în intoxicaţiile acute cu primidonă, metilprilon, carbamaţi şi nesemnificativă în intoxicaţiile acute cu imipramină, amitriptilină, trifluorperazină, clorpromazină. În schimb a putut fi obţinută o importantă ameliorare clinică prin hemodializă la intoxicaţiile acute cu IMAO (fenelzină, tranilcipromină, pargilină), droguri stupefiante (opiu, morfină, heroină), hipnotice (paraldehidă, cloral hidrat) şi chiar curarizante (gallamină).

Dintre aceştia, eficienţa maximă se obţine în intoxicaţiile cu salicilaţi. Deşi dializanţa este mai mare pentru propoxifen fixarea sa predominent tisulară face ca doza totală extrasă să fie de numai 7% din cea ingerată (valorile sanguine sînt refăcute de dozele tisulare).

Din tabelele de mai sus, extracţia reprezintă procentul cu care scade nivelul sanguin, iar reducerea T1/2 proporţia valorii finale faţă de control.

Eficienţa maximă a hemodializei la intoxicaţii cu antibiotice se obţine cu streptomicină şi kanamicină, mai ales la uremici sau la hepatici. O bună eficienţă se înregistrează şi în cazurile penicilinei, neomicinei, cloramfenicolului, tetraciclinei, nitrofurantoinei, izoniazidei.

Rezultate nesemnificative apar la folosirea oxacilinei, meticilinei, vancomicinei, gentamicinei, cefalotinei, lincomicinei, colistinei, polimixinei.

Eficienţa evaluată mai sus se referă în special la insuficienţa renală sau hepato-renală acută, în care T1/2 al antibioticelor se modifică semnificativ.

În cazul intoxicaţiilor cu compuşi organici sau anorganici ai metalelor grele se remarcă necesitatea formă-

Tabelul nr. 24. MODIFICAREA TIMPULUI BIOLOGIC DE ÎNJUMĂTĂŢIRE A UNOR ANTIBIOTICE ÎN INSUFICIENŢELE HEPATO-RENALE

Antibioticul	$T^{1}/_{2}$		
	Normal	I.R.Ac.	Insuf. hepato-renală
Penicilina	0,5	7-10	16-30
Streptomicina	4-6	24-120	
Kanamicina	1	96-120	
Eritromicina	1,5	5	

Tabelul nr. 25. EFICIENŢA HEMODIALIZEI ÎN INTOXICAŢIILE ACUTE CU ALCOOLI, METALE GRELE ŞI ALTE TOXICE DIALIZABILE

Toxicul	Comentarii			
	Dializanţa (ml/min)	Clearence-ul (ml/min)	Extracţia (%)	Reducerea $T^{1}/_{2}$ (%) faţă de control
Etanol	200			10
Metanol	200	24		2,8
Etilen glicol			acid oxalic	
Fier (EDTA)	50			
Mercur (BAL)	5			
Plumb (versenat)	31			
Clorat de Na, K			75	
Tiocianat	200		82-94	10
Acid boric			35	
Chinină			40-50	
Metotrexat	64			
Camfor			50	
Compuşi organo-iodaţi				13

Scanned with OKEN Scanner

rii inițial de complecși chelați cu chelatorii specifici, pentru a permite eficiența hemodializei.

De asemenea, în intoxicațiile acute grave cu alcooli și tiocianat se înregistrează eficiența superioară a hemodializei față de alte metode. În schimb, eficiența sa este foarte redusă sau nesemnificativă în intoxicațiile cu digoxină, ergotamină, amfetamină.

În intoxicațiile acute cu substanțe methemoglobinizante dializabile (clorat de Na sau K, anilină), eficiența, care este dealtfel capabilă de a realiza o bună extracție a toxicului, este totuși dependentă de rapiditatea instituirii hemodializei (pînă la producerea hemodializei, insuficienței renale acute și a leziunilor tisulare postanoxice).

este variat (anoxie, hemoliză, reacție alergică, nefrotoxicitate directă) (2, 10).

Faza oligurică preanurică începe la cîteva ore de la agresiune devenind practic severă la 24-48 ore. Anuria persistă în medie de la una pînă la trei săptămîni. În acest timp se realizează tabloul caracteristic umoral (uremie, acidoză metabolică și dis-electrolitemie cu dominația hiperpotasemiei).

Fiecare dintre cele trei caracteristici reprezintă începînd de la un anumit nivel o indicație de hemodializă.

Practic hemodializa se efectuează imediat după încetarea fazei anurice bine tolerate clinic (de cca 1 săptămînă dacă nu se produc complicații sau efecte toxice, în special hepatice). Ea se menține ca o armă

Tabelul nr. 26. EFICIENȚA HEMODIALIZEI ÎN CAZUL NIVELURILOR CRESCUTE DE ELECTROLIȚI ȘI A CONTAMINĂRII CU RADIONUCLIZI

Toxicul	Comentarii			
	Dializanța (ml/min)	Clearence-ul (ml/min)	Extracția (%)	Reducerea $T^{1}/_{2}$ (%)
Na și Cl	maximum 235	maximum 80	pentru corecții	
H_2O (tritiu)	maximum 200	8		
K	maximum 300			
Mg	maximum 100			
Ca^{45}	maximum 150		41	
Sr^{85}	maximum 80		31	

HEMODIALIZA ÎN INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ TOXICA CONSTITUITĂ

I.R.Ac. toxică face parte din grupul insuficienților renale reversibile potențial. Mecanismul de producere

terapeutică și după începerea fazei poliurice.

Indicațiile hemodializei în insuficiența renală acută toxică (în ordinea importanței) sînt :

1. Semne clinice de gravitate în primele 3-5 zile de anurie constituită

Scanned with OKEN Scanner

(vărsături frecvente, convulsii, HPA progresivă, EPA).

2. După 6 zile de anurie indiferent de simptomatologie.

3. Hiperpotasemie egală sau depășind 7 mEq/l.

4. Bicarbonat seric sub 12 mEq/l (absolut necesară sub 10 mEq/l).

5. Azot ureic sanguin peste 150 mg%.

Durata unei ședințe de hemodializă este determinată de eficiența sa în reducerea nivelului ureei și a hiperpotasemiei sau acidozei. Ea variază între 3 și 8 ore (max. 13 ore). Ureea are o dializanță maximă (la flux de 500 ml/min.) de 250 ml/min.

HEMODIALIZA ÎN TUBULO-NEFRITELE ACUTE TOXICE NEANURICE, PENTRU PREVENIREA INSUFICIENȚEI RENALE ACUTE

In anumite tipuri de intoxicații acute cu substanțe potențial nefrotoxice, care prezintă o dializanță semnificativă, hemodializa se indică de urgență înaintea constituirii afecțiunii renale propriu-zise (5). Ea are scopul accelerării eliminării toxicului din circulația sistemică.

Substanțele toxice care interesează aici sînt în special următoarele :

— methemoglobinizante : clorat de K sau Na și anilina ;

— metale grele : plumb, mercur, fier (sub chelare specifică) ;

— alcooli : dietilen-glicol, etilenglicol, metanol ;

— antibiotice : streptomicină, kanamicină.

În cazurile respective de intoxicație, hemodializa se practică de urgență, chiar din primele ore de la contact sau ingerare, urmărindu-se eficiența prin dozările toxicologice repetate.

CONTRAINDICAȚIILE HEMODIALIZEI

Sînt restrînse, fiind, de regulă, următoarele :

1. Sindromul hemoragipar cu complicații majore (hemoragii cerebromeningee, H.D.S., hemoragii active în mucoase). Diagnosticul contraindică heparinizarea. Hemodializa poate fi înlocuită în aceste cazuri prin dializa peritoneală. Dacă hemodializa este strict necesară, se practică heparinizarea regională continuă prin administrare de heparină la intrarea în circuit.

2. Infarctul miocardic acut, deoarece hemodializa scade semnificativ fluxul coronarian. Practic hemodializa trebuie temporizată.

BIBLIOGRAFIE

1. BISMUTH, C., FRÉJAVILLE, J. P., PEBAY-PEYROULA, F. : *La réanimation des intoxications aiguës*, J. B. Bailliere & Fils, Paris, *1973*.
2. BRODIE, B. B. and GILLETE, J. R. : *Concepts in biochemical pharmacology*, Ed. Springer, Berlin, *1971*.
3. CASTRO, L. A. and KESSEL, M. : *Problems in dialysis in cases of severe intoxication*, Fresenius Series : Renal Insuficiency, *1976*, 2, 99.
4. DREISBACH, H. R. : *Handbook of poisoning diagnosis and treatment*, Ed. Lange Med. Publ., Los Altos, *1971*.
5. FRÉJAVILLE, J. P., CHRISTOFOROV, B., BISMUTH, C., PEBAY-PEYROULA, F., BOURDON, R., NICAISE, A. M., POLLET, J. : *Toxicologie clinique et*

Scanned with OKEN Scanner

analitique, Flammarion. Méd. Sci., Paris, *1971*.

6. GOULDING, R.: *Hemoperfusion in the treatment of intoxications*, Fresenius Series: Renal Insuficiency, *1976*, 2, 75.
7. MIROUZE, L., MION, C., MATHIEU-DAUDE, P., MONNIER, L., SELAM, J. L.: *Chronic nephropathy in the course of lead poisoning*, Presse Med., *1975*, 4, 1642.
8. ROSS, J. F., HEWITT, W. L., WAHL, C. W., OKUN, R., SHAPIRO, B. J., SLAWSON, P. E., SNERDMAN, K.: *The management of the presuicidal, suicidal and postsuicidal patient*, Ann. Intern. Med., *1971*, 75, 441.
9. SHUBIN, H. and WEIL, M. H.: *The mechanism of shock following suicidal doses of barbiturates, narcotics and tranquilizer drugs, with observations on the effects of treatment*, Am. J. Med., *1965*, 38, 853.
10. SIEBERTH, H. G.: *Dialysis in the treatment of intoxication*, Der Internist, *1975*, 16, 116.

Scanned with OKEN Scanner

9. HEMOPERFUZIA. METODĂ, INDICAȚII, AVANTAJE

EUGEN SUBȚIRICĂ
și SORIN BUȘE-EPURE

Hemoperfuzia este o tehnică de circulație extracorporeală în care sîngele bolnavului intoxicat este trecut printr-o capsulă (cartuș) cu cărbune activ, care are proprietatea de a reține unele substanțe toxice din sînge (fig. 14).

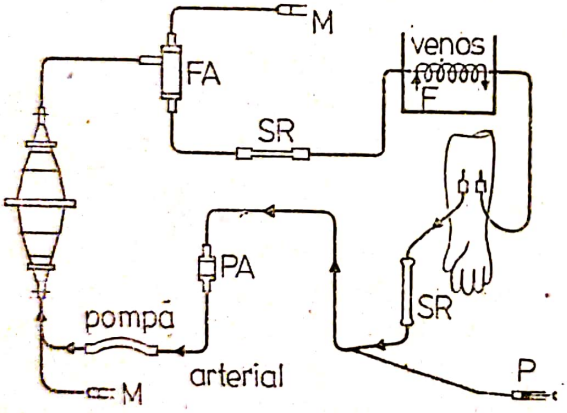


Fig. 14. Schema de montaj a hemoperfuziei :
M — colaterale ale circuitului pentru admisie-evacuare de lichide ; *FA* — capcană de aer ; *PA* — manometru de presiune arterială ; *SR* — suprafață de cauciuc pentru recoltarea probelor de sînge ; *P* — conexiune pentru injectarea automată de heparină.

Încă în secolul al XIX-lea Tourey demonstrează că 1 g de cărbune activat elimină prin saturare 1 g de stricnină, 500 mg de salicilat și 300 mg de barbituric. De atunci, utilizarea pe cale orală a cărbunelui activizat a influențat favorabil combaterea unor intoxicații. În 1948 Anderson face cercetări asupra adsorbției de către cărbunele activ a barbituricelor, creatininei, fenolilor, salicilaților și glutetimidei din sînge.

Folosirea cărbunelui activat, dar neacoperit, pentru hemoperfuzare, a fost descrisă în 1964 de către Yatzidis. Metoda prezenta însă numeroase efecte colaterale semnificative ca : modificări ale elementelor figurate ale sîngelui, deperdiție proteică, antrenare de particule de cărbune, reacții pirogene.

Chang, Rosenbaum și alții au arătat că aceste efecte colaterale pot fi îndepărtate prin învelirea particulelor de cărbune cu albumină, colodiu sau polimeri biocompatibili. În 1973 au fost introduse în utilizare capsulele cu cărbune activ ale cărui particule erau învelite cu acrilhidrogel. La cartușele în uz grosimea învelișului este de 2-4 μm și reprezintă 2% din greutatea granulatului. Permeabilitatea învelișului de polimer ajunge la 15 000 Mw, iar mărimea porilor este de 1 000 Å. Cărbunele folosit provine din coji de nuci de

cocos și este activat la 1 000°C, la o suprafață de 1 200 m^2/g.

Conform concluziilor elaborate de Yatzidus, aplicarea hemoperfuziei în diferitele tipuri de intoxicații trebuie să respecte cel puțin două criterii : capacitatea de a adsorbi substanța toxică incriminată să fie semnificativ de mare, egalînd sau depășind performanțele obținute prin alte tehnici (hemodializă, diureză forțată) ; tehnica să nu determine complicații nedorite, ca de exemplu embolii pulmonare, hemoliză, trombocitopenie, mai ales să nu accentueze semnificativ efectele hematologice ale substanței incriminate (2).

Tehnica de lucru. Întregul sistem extracorporeal este umplut cu NaCl 9‰ cu ajutorul pompei, pentru a compensa pierderea de sînge ce apare la amorsarea aparatului. După introducerea în sistem a 1 000 u. heparină, se recirculă soluția în tot sistemul timp de 5 minute, iar după heparinarea bolnavului (cu aducerea timpului de coagulare Lee White la 30-60 minute), acesta poate fi conectat la sistemul extracorporeal (după prealabilele canulări : shunt *a-v* sau circuit *v-v*) (fig. 14). Fluxul optim al pompei trebuie să fie de 200-300 ml/min. (minimum 150 ml/min.). Heparinarea continuă poate fi asigurată cu concentrația sanguină de heparină care se cere să fie menținută la valori de 2,5-5 u/ml (2, 3).

Trecînd pe suprafața granulară învelită în polimer, substanțele din sînge cu greutate moleculară pînă la 15 000 sînt reținute. Eritrocitele, leucocitele și trombocitele trec liber. Proprietățile funcționale ale eritrocitelor și leucocitelor nu sînt afectate. S-a observat o scădere cu 38% a numărului de trombocite în primele 30 minute, dar revenirea la normal a numărului acestora are loc în 20-40 ore. Durata unei ședințe este de 4-8 ore. Pentru a preveni hipotermia indusă de circulația extracorporeală, sîngele reinfuzat este trecut printr-o baie termostată (Frecaterm).

Indicații. Hemoperfuzia, folosită în scop de eliminare a substanțelor dizolvate în sînge (2, 4, 6, 7) ,are următoarele indicații (tabelul nr. 27) : intoxicațiile medicamentoase sau cu ierbicide, insecticide și solvenți organici (tabelul nr. 27) și așa-numitelor molecule medii endogene, paralel cu hemodializa ; eliminarea substanțelor care induc coma hepatică (amoniul, bilirubina). Ultimele două indicații necesită încă studii clinice și experimentale (2, 4).

Tabelul nr. 27. INDICAȚIILE GENERALE ALE HEMOPERFUZIEI
(după H. W. Leber, 1975)

Intoxicații exogene :	Medicamentoase (vezi tabelul nr. 24). Pesticide organo-fosforice Pesticide organo-arsenicale Solvenți organici clorurați
Intoxicații endogene :	Uremie acută sau cronică Hiperbilirubinemie Hiperamoniemie Porfirie acută Criză tireotoxică
Diselectrolitemii :	Hipercalcemie (fără insuficiență renală)

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 28. PRINCIPALELE SUBSTANȚE TOXICE CARE POT FI ADSORBITE DIN SÎNGE
(după H. W. Leber, 1975)

Glutetimide	+	Digitalice	+
Barbiturice	+	Fenacetină	+
Metaquolon	+	Arsen	+
Meprobamat	+	Atropină	+
Benzodiazepine	+	Morfină	+
Salicilați	+	Parathion	+
Paracetamol	+	Faloidină	?
		Bromcarbamid	+

Indicația și momentul instituirii hemoperfuziei se fac în funcție de următoarele situații : intoxicații cu stare generală alterată (comă profundă, hipotonie, hipotermie, hipoventilație) ; alterare progresivă a stării clinice, în ciuda unei terapii de susținere corecte (tabelul nr. 29) ; comă de lungă durată cu complicații respiratorii ; concentrații plasmatice de toxic crescute (tabelul nr. 30).

Eficiență. Hemoperfuzia își dovedește pe zi ce trece eficiența aplicării într-o gamă tot mai largă de intoxicații acute. Superioritatea a-

Tabelul nr. 29. INDICAȚII CLINICE PENTRU INSTITUIREA HEMOPERFUZIEI ÎN INTOXICAȚIILE CU SUBSTANȚE TOXICE CARE POT FI ADSORBITE DE CĂRBUNELE ACTIV

1. Starea de comă persistentă sau progresivă
2. Alterarea uneia dintre funcțiile vitale
3. EEG cu linie izoelectrică intermitentă
4. Blocarea căii naturale de eliminare a substanței toxice
5. Complicații grave ale comei toxice : hipotermie, hipertermie, aspirație pulmonară, insuficiență hepato-renală

Tabelul nr. 30. CONCENTRAȚIILE PLASMATICE LA CARE SE INDICĂ EFECTUAREA HEMOPERFUZIEI
(după Goulding R., 1975)

Fenobarbital (luminal)	100 µg/ml
Evipan	50 µg/ml
Glutetimidă (doriden)	40 µg/ml
Metaqualon (revonal)	40 µg/ml
Salicilați (aspirină)	800 µg/ml
Etclorvinol	150 µg/ml
Meprobamat	100 µg/ml
Tricloretanol	200 µg/ml

cestei tehnici de epurare toxicologică în comparație cu alte metode de largă folosire se datorește următoarelor avantaje (2, 4, 5) :

a) În unele intoxicații medicamentoase (barbiturice, glutetimidă și alte toxice depresoare centrale) eficiența epurării este comparabilă cu a hemodializei și superioară dializei peritoneale, fără însă a prezenta riscurile și complicațiile acestor două tehnici (3).

b) În contrast cu hemodializa și dializa peritoneală, hemoperfuzia poate elimina substanțele puternic lipofile (ca de exemplu solvenții organici halogenați) și chiar substanțele puternic legate de proteinele circulante (paraoxonul) (3).

c) Există perspectiva epurării unor substanțe toxice care nu beneficiază de alte căi de epurare extracorporeală (Faloidina).

d) Tehnica este mult mai simplă și mai ușor de efectuat, fără riscuri majore, putînd fi menținută și peste 8-12 ore.

Dezavantajele majore ale hemoperfuziei constau în prețul de cost ri-

Scanned with OKEN Scanner

dicat şi lipsa unei experienţe de amploare.

În perioada iniţială a şedinţei de hemoperfuzie, clearence-ul calculat, pe baza diferenţei arterio-venoase (intrare-ieşire) a concentraţiei de toxic, este net superior celorlalte tehnici de epurare extracorporeale (tabelul nr. 31). Pentru a menţine acest indice superior, cartuşul de filtrare trebuie schimbat la interval de 2-3 ore, înaintea saturării lui (1, 5).

S-a calculat capacitatea de legare a toxicelor de către 100 g coloană de cărbune, aceasta estimîndu-se a fi de 1 g barbiturice şi 4 g glutetimidă (1).

Pentru ilustrare putem reda dinamica concentraţiilor de fenobarbital în sînge şi urină, pe timpul unei şedinţe de hemoperfuzie (tabelul nr. 32).

Din datele referitoare la intoxicaţiile acute cu substanţe depresoare centrale trebuie să subliniem cîteva aspecte metodologice :

a) Eficienţa metodei este maximă în prima oră şi ridicată în primele 2 ore, în continuare devenind obligatorie schimbarea cartuşului.

b) Urmărirea concentraţiilor de toxic în sînge sau urină este obligatorie pentru aprecierea eficienţei şi duratei de aplicare a hemoperfuziei.

c) Eficienţa metodei nu este influenţată decît indirect de starea hemodinamică a pacientului, determinant fiind fluxul de sînge obţinut în circulaţia extracorporeală ; pentru circuitul veno-venos trebuie cateterizate două vene mari (femorala la preluare şi bazilica pentru infuzare), cu catetere speciale (poliorificiale).

d) Pe timpul şedinţei de hemodializă se poate continua cu multă uşurinţă terapia intensivă de fond, mai ales terapia de epurare toxicologică prin diureză forţată cu volume mari,

Tabelul nr. 31. EFICIENŢA COMPARATIVĂ A DIFERITELOR METODE DE EPURARE A ORGANISMULUI ÎN INTOXICAŢII CU TREI TIPURI DE SUBSTANŢE

Denumirea	Clearence-ul în ml/min			
	Diureză forţată	Dializă	Hemodializă	Hemoperfuzie
Barbiturice cu acţ. scurtă	5	10	20	50-120
Barbiturice cu acţ. lungă	17	10	60	90-120
Glutetimidă	10	10	40	125

Tabelul nr. 32. EFICIENŢA HEMOPERFUZIEI ÎNTR-UN CAZ DE INTOXICAŢIE CU BARBITURICE TRATAT DE NOI

	Timpul scurs de la începutul hemoperfuziei (ore)					
	0	1	2	3	4	Observaţii
Concentraţie barbiturice la 100 ml sînge în mg	9	3,8	0,8	0,40	0,40	Saturare
Concentraţie barbiturice la 100 ml urină în mg	10	4	1	0,52	0,48	

Scanned with OKEN Scanner

furosemidul nefiind adsorbit semnificativ. Asocierea celor două metode este importantă pentru accelerarea epurării toxicologice.

Hemoperfuzia a fost folosită cu succes în intoxicațiile acute grave cu solvenți organici și halogenați (tetraclorura de carbon, treicloretilen) (5). S-au putut determina valori ale clearence-ului metodei pentru aceste substanțe de 86-92 ml/min. tricloretilen și de 163-220 ml/min. tetraclorura de carbon, la un flux extracorporeal de cca 220 ml/min. Clearence-ul este cu atît mai mare cu cît concentrația sanguină inițială este mai mare (1,5). Ventilația mecanică, aplicată atît în scopul reechilibrării respiratorii, cît și al epurării toxicologice, potențează eficiența hemoperfuziei (prin ventilație se poate elimina în 6 ore cca 50-60% din solventul ingerat (5).

În intoxicațiile acute grave cu palation, eficiența metodei este remarcabilă. Ea se aplică concomitent cu tratamentul antidotic, necesitînd însă creșterea dozelor de atropină administrate, avînd în vedere capacitatea cărbunelui activ de a adsorbi atropina. În tabelul nr. 33 redăm rezultatele dozării ședinței de hemoperfuzie.

S-au raportat cazuri de aplicare cu succes a hemoperfuziei în intoxicațiile acute cu Amanita phalloides, rezultatele sînt însă greu de interpretat întrucît nu s-a putut demonstra cu certitudine eliminarea toxicului (prin dozare), iar ciupercile de acest gen au diferențe geografice din punctul de vedere al toxicității.

Toxinele uremice, incriminate în producerea encefalopatiei sau comei uremice, sînt în marea lor majoritate adsorbite de cărbunele activ (tabelul nr. 34). Numai ureea nu este adsorbită. Aceasta poate fi însă convertită în CO_2 și amoniac prin trecerea sîngelui printr-un recipient conținînd urează ; amoniul va fi adsorbit de către zirconium-sulfat (2) sau chiar de cărbunele activat (fapt insuficient demonstrat (4).

Tabelul nr. 33. DINAMICA PALATIONULUI PE TIMPUL EFECTUĂRII HEMOPERFUZIEI

Determinări sanguine de palation	Timpul scurs de la începutul hemoperfuziei (ore)				
	0	1	2	3	4
Concentrația la intrare (ppm)	20,45	11,00	9,50	8,60	5,50
Concentrația la ieșire (ppm)	7,50	—	—	—	3,90

Tabelul nr. 34. TOXINELE UREMICE SUSCEPTIBILE DE A FI ADSORBITE PRIN HEMOPERFUZIE (după H. W. Leber, 1975)

Toxinele incriminate	Eliminate prin	
	hemodializă	hemoperfuzie
Metilguanidina	+	+
Acidul guanidinosuccinic	+	+
Derivații fenolici	+	+
Creatinina	+	+
Acidul uric	+	+
Aminele aromatice	+	?
„Moleculele intermediare" (greutatea moleculară 500-2 000)	variabil	+

Scanned with OKEN Scanner

În tratamentul comei prin insuficiență hepatică acută, determinate de toxice ca fosforul galben, faloidina, au fost raportate rezultate favorabile de către o serie de autori. S-a demonstrat capacitatea cărbunelui activ de a adsorbi o serie de toxine incriminabile în producerea comei hepatice : acizii biliari, bilirubina, o serie de aminoacizi (fenilalanina, tirozina, triptofanul, metionina) și în unele cazuri s-a raportat chiar scăderea amoniemiei (incertă). Nu se pot însă emite concluzii privind eficiența hemoperfuziei în coma hepatică, atîta timp cît rămîn încă neclare substanțele toxice endogene care concură la determinarea manifestărilor cerebrale din coma hepatică. În schimb hemoperfuzia se pare a fi o indicație majoră în tratamentul porfiriei acute, în special a celei declanșate de barbiturice, avînd în vedere eliminarea incompletă renală a porfirinelor (2).

Perspectivele hemoperfuziei. O serie de probleme legate de metodologie, de indicații și de eficiența hemoperfuziei aplicate în intoxicațiile acute au rămas incomplet elucidate, necesitînd studii ulterioare. Așa sînt :

a) Prevenirea dar mai ales contracararea hipotermiei toxice, prin folosirea unei băi termostatate (Frakaterm) este uneori ineficientă, părînd a fi necesară încălzirea însăși a cartușului filtrant.

b) Datele privind cantitatea de toxic capabilă de a satura coloana de cărbune activ sînt incomplete, referindu-se numai la barbiturice și glutatimidă.

c) Elementele de cinetică a toxemiei, pe timpul hemoperfuziei, trebuie completate de studii efectuate de diferite grupuri de cercetători, pentru a se putea standardiza protocolul terapeutic.

d) Valoarea asocierii hemoperfuziei cu alte tehnici de epurare extracorporeală necesită o evaluare clinică și paraclinică.

e) Asocierea cărbunelui activ cu alți adsorbanți, precipitanți sau chelatori constituie încă o problemă de studiu experimental și tehnic.

BIBLIOGRAFIE

1. CASTRO, L. A. and KESSEL, M. : *Problems in dialysis in cases of severe intoxication,* Fresenius Series : Renal Insuficiency, *1976,* 2, 99.
2. DECHER, W. J., COMBS, H. F., TREUTING, J. J. and BANEY, R. : *Dialysis of drugs against activated charcoal,* Toxicol. Appl. Pharmacol., *1971,* 18, 573.
3. GOULDING, R. : *Hemoperfuzion in the treatment of intoxications,* Fresenius Series : Renal Insuficiency, *1976,* 2, 75.
4. LEBER, H. W. : *Use of hemoperfuzion on man.* Fresenius Series : Renal Insuficiency, *1976,* 2, 88.
5. SCHREINER, G. G., MAHER, J. F., ARGY, W. P. jr. and SIEGEL, L. : *Extracorporeal and peritoneal dialysis of drugs.* În : *Concepts in Biochemical pharmacology,* Editori Brodie, B.B. și Gilett ,J. R., Ed. Springer, Berlin, *1971,* 402.
6. SCHWARBECK, A. und KÖSTERS, W. : *Extrakorporale Hämoperfusion bei akuter Tetrachlorkohlenstoff-Vergiftung,* Arch. Toxicol., *1976,* 35, 207.
7. VALE, J. A., REES, A. J., WIDDOP, B. and GOULDING, R. : *Use of charcoal haemoperfusion in the management of severely poisoned patients,* Brit. Med. J., *1975,* 1, 5.

Scanned with OKEN Scanner

10. OXIGENOTERAPIA HIPERBARĂ ÎN INTOXICAȚIILE ACUTE

NICULAE SITCAI

Oxigenoterapia hiperbară este o metodă modernă de administrare a oxigenului la presiuni mai mari decît presiunea atmosferică, cu ajutorul unui cheson de presurizare (barocameră).

Aflată în continuă perfecționare, metoda prezintă o serie de calități deosebite datorită cărora s-a impus în arsenalul terapeutic actual. Așa sînt eficacitatea rapidă și netă în unele afecțiuni acute cu risc vital — dintre care intoxicațiile acute și edemul pulmonar acut toxic, leziona1, ocupă un loc de prim ordin — posibilități de instituire, supraveghere și manevră ușoare, capacitatea de utilizare succesivă la mai multe cazuri, contraindicațiile ce pot fi determinate lesne clinic și incidentele sau accidentele ușor de prevenit sau de contracarat [4, 11].

PREZENTARE GENERALĂ

În condiții atmosferice normale, capacitatea sanguină de transport a oxigenului depinde aproape în totalitate de concentrația de hemoglobină, de saturația hemoglobinei (SaO_2) la presiunea parțială dată de oxigen în sîngele arterial (PaO_2), în conformitate cu curba de disociație a oxihemoglobinei. Această curbă care ilustrează dinamica saturării hemoglobinei la diferite presiuni parțiale de oxigen poate fi modificată de prezența hemoglobinelor patologice (fetală, carboxihemoglobină, methemoglobină, cianhemoglobină), în sensul schimbării aliurei curbei într-o formă anormală (hiperbolică în cazul hemoglobinelor blocate de agenții toxici respectivi). Repercusiunea acestei modificări este creșterea afinității hemoglobinei pentru oxigen la presiuni parțiale joase și deci eliberarea lui deficitară în microcirculație, faptul echivalînd cu o anemie majoră. În plus, curba, fără a fi alterată semnificativ, poate fi deplasată la stînga (creșterea afinității) sau la dreapta (scăderea afinității) de o serie de factori fizico-chimici aleatori din sînge (fig. 15).

Deci capacitatea actuală de transport a oxigenului de către sîngele arterial (CaO_2) este determinată de produsul algebric dintre capacitatea maximă de transport ($CmaxO_2 = (Hb \cdot g\% \times 1{,}34\ ml \cdot O_2)$ și SaO_2, la

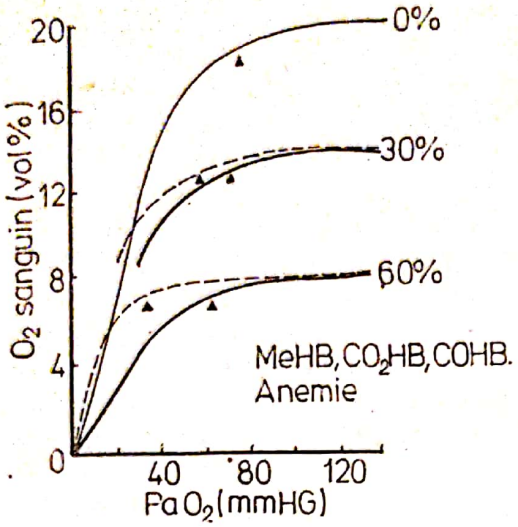


Fig. 15. Influenţa unor factori exogeni şi endogeni asupra curbei de disociaţie a oxihemoglobinei şi repercusiunile asupra concentraţiei sanguine de oxigen (vol. %)

care se adaugă oxigenul solvit fizic în plasmă ($0{,}0031 \times PaO_2$).

Saturaţia hemoglobinei cu oxigen depinde de factorii care scad presiunea sa parţială : şuntul pulmonar (amestecul sîngelui venos cu sîngele arterializat în circulaţia de întoarcere pulmonară), „efectul şunt" realizat de tulburările raportului ventilaţie/perfuzie şi de tulburarea difuziei alveolo-capilare, comunicaţia interventriculară dreapta-stînga şi, mai ales, scăderea presiunii parţiale a oxigenului în alveole (PaO_2), prin tulburările ventilaţiei alveolare.

Din cele prezentate mai sus rezultă că mijloacele curente de reechilibrare respiratorie, folosind oxigenul izobar, nu pot depăşi valoarea limită dictată de expresia: $(Hb \cdot g\% \times 1{,}34) + (0{,}0031 \times PaO_2)$. Această expresie este valabilă pentru PaO_2 de peste 150 mm Hg, care determină o saturaţie a hemoglobinei de 100%, valoare care poate fi de obicei atinsă prin asistare respiratorie cu oxigen pur, la o presiune atmosferică normală (763 torri).

În edemul pulmonar acut interstiţial toxic, pe timpul fazei de „hipoxemie refractară", determinată de amploarea şuntului pulmonar propriu-zis cumulat cu „efectul de şunt", nici ventilaţia mecanică cu oxigen 100% nu mai este capabilă să menţină PaO_2-ul în limitele normale.

Hemoliza acută toxică şi blocarea unei proporţii din hemoglobina eritrocitară prin toxicele blocante de transport (oxidul de carbon şi substanţele methemglobinizante) scad direct valoarea primului termen al ecuaţiei de mai sus. La aceasta se supraadaugă scăderea marcată a eliberării oxigenului prin ţesuturi.

În formele clinice grave de intoxicaţii cu blocante respiratorii de transport, aceste două sindroame se suprapun.

Rezultă deci faptul că menţinerea aportului tisular de oxigen poate fi realizată numai acţionînd asupra celui de-al doilea termen al ecuaţiei, crescînd PaO_2-ul împotriva factorilor mai sus citaţi, care se opun. În acest fel creşte direct proporţional fracţiunea de oxigen solvit fizic în plasmă, oxigen care difuzează rapid în celule, prin acţiunea gradientului de presiune parţială [5].

Concentraţia de oxigen solvit fizic în plasmă, suficientă pentru conservarea integrităţii morfo-funcţionale a celulelor, este de 6 vol. % (ml%). Concentraţia respectivă se atinge la o presiune parţială de oxigen de cca 2 100 mm Hg, situaţie în care ţesuturile se pot dispensa de aportul hemoglobinic. Faptul realizat experimental a fost denumit „viaţa fără sînge".

Printr-o astfel de acţiune terapeutică se poate depăşi momentul critic

Scanned with OKEN Scanner

în intoxicaţiile acute grave cu anoxie celulară incipientă, înainte de instalarea stopului cardiac sau a decorticării ireversibile, creînd astfel terenul propice pentru eficienţa mijloacelor toxicologice specifice de antidotism, de blocarea hemolizei sau de refacerea cantităţii de eritrocite.

În vederea realizării acestui prim deziderat terapeutic, de contracarare rapidă şi eficientă a sindromului biologic post-anoxic, este necesară administrarea oxigenului 100% la presiune de 3 ori mai mare decît presiunea atmosferică normală (la 3 atmosfere absolute de oxigen — 3 ATA). Deoarece nu întotdeauna este compromisă în totalitate capacitatea de transport a hemoglobinei, presiunea de 3 ATA constituie o presiune maximă, de excepţie.

Ilustrarea grafică a modificării oxiemiei în funcţie de PaO_2 este redată în figura 16.

Soluţiile tehnice au fost elaborate de o serie de firme producătoare cum sînt Vickers, Dräger etc. Experienţa colectivului nostru, foarte bogată (peste 3 000 şedinţe de oxigenoterapie hiperbară la peste 250 cazuri) s-a realizat pe baza lucrului cu o barocameră model Dräger 1 000.

În afara acestor efecte generale, nespecifice, OHB este aplicată şi pentru o serie de efecte specifice, toxicologice şi fiziopatologice.

EFECTELE SPECIFICE, TOXICOLOGICE ALE OXIGENOTERAPIEI HIPERBARE

Cel mai important dintre efectele specifice ale OHB este antidotismul farmacologic care apare în intoxicaţia acută cu oxid de carbon. După cum se ştie, oxigenul şi oxidul de carbon competiţionează asupra tuturor proteinelor cu grupare prostetică hem., circulante (hemoglobina) şi celulare (mioglobina, citocromul a_3 etc.).

Ritmul asocierii oxidului de carbon cu aceste hem-proteine, proporţia complexelor formate, ritmul disocierii şi echilibrul bicompartimental realizat sînt dependente de presiunea parţială a oxigenului în biofaza receptorului respectiv, după cum reiese din următoarele ecuaţii :

$$\frac{[HbCO]}{[HbO_2]} = \frac{240\ pCO}{pO_2}$$ (Hb — hemoglobina)

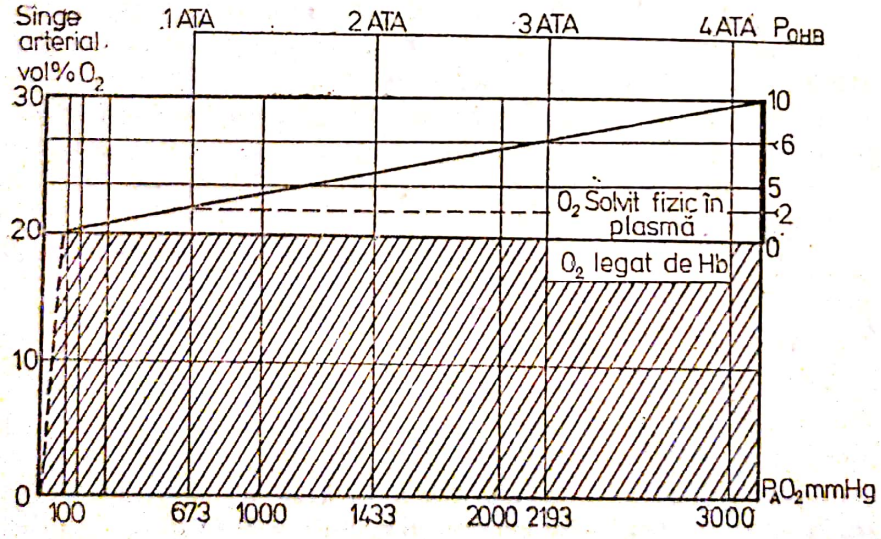


Fig. 16. Efectul oxigenoterapiei hiperbare asupra oxigenării sanguine (după M. L. Lamy şi M. M. Hanquet)

Scanned with OKEN Scanner

$$\frac{[MiCO]}{[MiO_2]} = \frac{K\ pCO}{pO_2}$$ (Mi — mioglobina).

Creşterea rapidă şi importantă a PaO_2-ului prin OHB realizează o deblocare eficientă, într-un timp foarte scurt, a tuturor acceptorilor, care îşi recapătă capacitatea funcţională normală. Astfel, epurarea completă a organismului de cantitatea fixată de oxid de carbon poate fi realizată printr-o singură şedinţă de OHB, cu durata de 45 min., la 2-3 ATA, chiar dacă valoarea iniţială a COHb a fost de 60-80%.

S-a scontat obţinerea unui efect similar în cazul intoxicaţiilor acute cu substanţe methemoglobinizante. Datele clinice şi de laborator nu au confirmat însă aceasta. Insuccesul s-a datorat faptului că între oxigen şi substanţele methemoglobinizante nu există un antagonism specific competitiv, ci unul funcţional. Reactivarea methemoglobinei este dependentă de activarea unor mecanisme celulare oxido-reductoare, prin activarea ciclului pentozic în eritrocite, realizată de antidoţii specifici (thionina, albastrul de metilen, vitamina C). Eficienţa OHB în aceste intoxicaţii se datoreşte, pe de o parte, potenţării acţiunii antidotice a substanţelor de mai sus şi, pe de altă parte, efectelor nespecifice de combatere a hipoxiei.

O altă acţiune specifică importantă a hiperoxiei realizate prin OHB este inhibiţia eficientă a producerii unor toxine microbiene, de către germenii anaerobi (Clostridii), în special a alfa-toxinei produse de Clostridium Perfringens. Această acţiune, care rămîne eficientă pentru cca 6 ore de la terminarea şedinţei de OHB, stă la baza terapiei gangrenei gazoase [2, 3, 10].

EFECTELE SPECIFICE FIZIOPATOLOGICE ALE OXIGENOTERAPIEI HIPERBARE

O serie de efecte fiziopatologice ale administrării oxigenului sub presiune pot fi utile pentru obţinerea unei eficienţe terapeutice ridicate. Cunoaşterea lor este deosebit de importantă.

Efectele asupra vasomotricităţii periferice, în special cerebrale, sînt dependente de gradul hiperoxiei rezultate şi de durata acesteia. La o presiune de administrare a oxigenului de 2 ATA se obţine un efect important de vasoconstricţie cerebrală şi periferică. Vasoconstricţia periferică poate fi corelată cu descărcarea de catecolamine şi deci poate fi combătută prin substanţe alfa-litice. Vasoconstricţia cerebrală este neadrenergică (cu excepţia venelor de la bază), prin interferarea cu mecanismele autoreglării circulatorii cerebrale. Acest efect stă la baza acţiunii antiedem cerebral şi a scăderii tensiunii intracraniene realizate prin OHB [13]. El este util în orice formă de intoxicaţie acută cu substanţe hipoxemiante, în special în oxicarbonismul acut, unde edemul cerebral constituie un eveniment fiziopatologic constant. La nivel pulmonar se produce de asemenea un efect de creştere a presiunii în circulaţia mică, fenomen mixt — adrenergic şi de interferenţă cu mecanismele autoreglării circulatorii. Şuntul pulmonar propriu-zis poate fi, pe de o parte, scăzut prin destinderea alveolelor colabate şi regresia microatelectaziilor, iar pe de altă parte (mai puţin important din cauza aspectului tranzitor), crescut, prin creşterea întoarcerii venoase, paralel cu deschiderea şunturilor anatomice. Concomitent sînt

Scanned with OKEN Scanner

complet contracarate efectele de șunt ale tulburărilor raportului ventilație/perfuzie și ale afectării difuziei alveolo-capilare. Aceste efecte pulmonare pot fi deosebit de utile în tratamentul edemului pulmonar acut toxic (lezional).

Efectele de producere a vasoconstricției periferice sînt surmontate de creșterea presiunii de administrare a oxigenului. La o presiune de lucru de 3 ATA se produce o vasoplegie predominent cerebrală, cu creșterea fluxului cerebral și a presiunii intracraniene. Utilitatea efectului respectiv este restrînsă, în sindromul cerebral postanoxic constituit, fiind folositoare numai în condițiile realizării unei eficiente stabilități a presiunii intracraniene, prin diuretice și steroizi.

Mecanismul vasoplegiei poate fi acumularea în interstițiul cerebral de ioni acizi, prin blocarea preluării bioxidului de carbon (lipsa hemoglobinei reduse). De aceea, în aceste cazuri, este utilă administrarea de THAM.

TOXICITATEA OXIGENULUI HIPERBAR

Efectele toxice ale oxigenului administrat sub presiune, la fel ca efectele farmacologice ale acestuia, depind de gradul și durata hiperoxiei realizate. Cunoașterea lor a permis elaborarea protocolului de administrare a OHB, în sensul prevenirii cu manjă maximă de securitate, a efectelor adverse.

S-a descris o toxicitate acută și o toxicitate subacută sau cronică a oxigenului.

Toxicitatea acută este în primul rînd neuro-psihică și în al doilea, cardio-respiratorie. Efectele neuropsihice, care se produc în cazul prelungirii expunerii peste limitele admise pentru fiecare presiune de lucru, debutează prin agitație psihomotorie, grețuri, vărsături, obnubilare și culminează cu convulsii tonico-clonice. Mecanismele cele mai importante sînt : inhibarea sintezei și eliberării de mediatori cerebrali moderatori (GABA), creșterea presiunii intracraniene. Convulsiile sînt rapid reversibile prin scăderea abruptă a presiunii de lucru și pot fi parțial prevenite prin agenți anticonvulsivanți (diazepam, fenobarbital).

Acest efect advers contraindică (relativ) folosirea OHB la epileptici sau impune prevenția farmacologică. Timpul maxim de administrare a OHB care conferă o limită de siguranță este : 45 min. la 3 ATA, 60 min, la 2,5 ATA și 90 min. la 2 ATA.

Toxicitatea acută cardio-respiratorie se produce deseori în corelație cu cea neuro-psihică. Simptoamele constau în depresia acută a contractilității miocardice (după un inițial puseu hipertensiv), creșterea brutală a presiunii venoase centrale, producerea unui edem pulmonar acut exploziv. Fenomenele nu sînt rapid reversibile cu depresurizarea. În geneza edemului pulmonar acut un loc important îl are spasmul neurogen al sfincterelor postcapilare în fața unei întoarceri venoase crescute. De aceea edemul pulmonar acut poate fi prevenit prin premedicația cu neuroleptice alfa-litice (dehidrobenzperidol) sau ganglioplegice (pendiomid, mai puțin utilizat).

Toxicitatea subacută a oxigenului, discutată pe larg în cadrul sindromului de „pulmon de șoc" toxic, este un eveniment fizio-patologic care nu se produce, dacă se respectă intervalele admise dintre ședințele de OHB (90 minute între primele 3 ședințe și 6-8 ore în continuare).

Scanned with OKEN Scanner

INDICAȚIILE TOXICOLOGICE ALE OXIGENOTERAPIEI HIPERBARE (1, 5, 8).

În funcție de specificitatea acțiunii toxicologice a OHB s-au distins indicații absolute (în care efectuarea OHB are o indicație vitală) și indicații relative (în care OHB favorizează tratamentul de fond).

Indicațiile toxicologice absolute ale OHB sînt :

— coma oxicarbonică și cea prin intoxicație cu gaze utilitare ;
— gangrena gazoasă ;
— anemia hemolitică gravă.

Indicațiile relative ale OHB sînt :

— coma methemoglobinică după antidotismul specific ;
— coma cianhidrică după antidotismul specific ;
— coma postanoxică în intoxicațiile cu depresoare respiratorii ;
— anemia hemolitică substituită hematologic ;
— edemul cerebral citotoxic ;
— edemul pulmonar interstițial lezional toxic.

Contraindicațiile oxigenoterapiei hiperbare [7]. Nu vor fi admiși pentru OHB bolnavii care :

— au altă indicație terapeutică vitală imediată ;
— prezintă obstrucții ale căilor aeriene superioare nerezolvate ;
— evidențiază volet costal, pneumotorax deschis, bronhospasm în criză ;
— dezvoltă crize convulsive subintrante ;
— nu l-i s-a efectuat terapia antidotică specifică ;
— prezintă boala de iradiere ;
— nu au rezolvată insuficiența hemodinamică acută.

EFICIENȚA OXIGENOTERAPIEI HIPERBARE ÎN INTOXICAȚIILE ACUTE

Experiența colectivului nostru de toxicologie clinică, acumulată în peste 3 ani de activitate oxihiperbarică, se bazează pe observațiile efectuate în 89 cazuri de intoxicații acute severe la care s-au aplicat peste 250 ședințe de OHB (tabelul nr. 35) [3, 5, 12].

Din valorile prezentate mai sus reiese existența unor limite a metodei aplicată sistematic, fără o preselecție subiectivă.

Cunoașterea principalilor factori agravanți, care limitează eficiența OHB, este esențială pentru contracararea acțiunilor și potențarea farmacologică a metodei.

Tabelul nr. 35. EFICIENȚA APLICĂRII OHB ÎN PRINCIPALELE CATEGORII DE INDICAȚII TOXICOLOGICE

Indicația	Număr cazuri	Cazuri recuperate	
		nr.	(%)
Oxid de carbon	55	50	91
Gaze utilitare	11	9	82
Methemoglobinizante	11	8	73
Citotoxice industriale	5	4	80
Citotoxice naturale — I.R.Ac.	5	2	40
Alte intoxicații — hipoxemie	2	1	50

Scanned with OKEN Scanner

Elucidarea bazelor fiziopatologice în intoxicaţiile acute cu oxid de carbon şi gaze utilitare a permis potenţarea OHB şi obţinerea unei recuperabilităţi de 100% (tabelul nr. 36).

Tabelul nr. 36. CREŞTEREA EFICIENŢEI OHB PRIN POTENŢAREA FARMACOLOGICĂ

Indicaţia	Gradul comei	OHB		OHB+ tratament complex	
		Nr.	Recuperări %	Nr.	Recuperări %
Oxid de carbon	I	9	100	22	100
	II	9	77	8	100
	III-IV	5	40	3	100
Gaze utilitare	I	1	100	4	100
	II	1	0	3	100
	III-IV	2	50	—	—

Tratamentul complex presupune combaterea farmacologică a depresiei miocardice, a şuntului pulmonar şi periferic, a rezistenţei vasculare periferice crescute, a tulburărilor de crază sanguină şi protecţia antihipoxică cerebrală. Tratamentul elaborat şi standardizat este prezentat în cadrul unui alt capitol din acest volum.

În cazul intoxicaţiilor acute cu substanţe methemoglobinizante antidotismul specific, efectuat cît mai precoce, creează premisele unei eficienţe maxime a OHB. Lipsa antidotismului specific limitează eficienţa OHB la o ameliorare tranzitorie, fără posibilitatea recuperării cazurilor.

BIBLIOGRAFIE

1. BISMUTH, C., FRÉJAVILLE, J. P., PEBAY-PEYROULA, F. : *La réanimation des intoxications aiguës*, Ed. Bailliere & Fils, Paris, *1972*, 131.
2. BOEREMA, I., BRUMMELKAMP, W. H. : *Traitement des infetions à germes anaérobies par l inhalation d'oxygene en hyperpression*, Presse Méd., *1961*, 69, 439.
3. BOEREMA, I., GROENEVERD, P.H.A. : *Gas gangrene treated with Hyperbaric oxygenation*, Proc. Fourth. Int. Congr. Hyperbaric Med., Ed. Igaku Shoin, *1970*, 255.
4. FILIPESCU, Z., SITCAI, N., NIŢESCU, P. : *Oxigenoterapia hiperbară — experienţa clinică a 2000 şedinţe*, Com. USSM, Bucureşti, *1974*.
5. LAMY, M. L., HANQUET, M. M. : *Application opportunity for OHB in a general hospital — a two years experience with a monoplace hyperbaric chamber*, Proc. Fourth. Int. Congr. Hyperbaric Med., Ed. Igaku Shoin, *1970*, 617.
6. LEDINGHAM, I. McA., DAVIDSON, J. K. : *Hazards in Hyperbaric Medicine*, Proc. Fourth. Int. Congr. Hyperbaric Med., Ed. Igaku Shoin, *1970*, 527.
7. MILLER, J. D., LEDINGHAM, I. McA.: *The effect of hyperbaric oxygen on intracranial pressure in experimental cerebral oedema*, Proc. Fourth. Int. Congr. Hyperbaric Med., Ed. Igaku Shoin, *1970*, 453.
8. PAULSEN, H. : *Lehrbuch der Anaesthesiologie, Reanimation, und Intensiv-therapie*, Ed. Springer, Berlin, *1972*, 917.
9. SITCAI, N., NIŢESCU, P., BUŞE-EPURE, S., SUBŢIRICĂ, E., FLOAREA, V., FILIPESCU, Z. : *Consideraţii critice asupra eficienţei oxigenoterapiei hiperbare în intoxicaţiile acute*, I-ul Congr. Nat. Anest. Ter. Intens., Bucureşti, *1976*.
10. SLACK, W. K., HANSON, G. C. and CHEW, H.E.R. : *Gas gangrene — Hyperbaric oxygen therapy in a single — person hyperbaric oxygen chamber*, Proc. Fourth. Int. Congr. Hyperbaric Med., Ed. Igaku Shoin, *1970*, 263.
11. * * * — *Third international conference on hyperbaric and underwater physiology*, Marseille, *1970*, Doin, 1972.

Scanned with OKEN Scanner

11. NEUTRALIZAREA ȘI ÎNDEPĂRTAREA TOXICULUI DE LA POARTA DE INTRARE

VALENTIN FLOREA

Este cea mai veche și poate cea mai utilă acțiune de prim ajutor ce se poate lua în intoxicații. Nici una dintre posibilitățile moderne de epurare toxicologică nu a diminuat din importanța ei. Instituirea acestei măsuri constituie prima condiție de obținere a succesului terapeutic. Cele mai importante măsuri de înlăturare a toxicului de la poarta de intrare sînt : îndepărtarea fizicală, neutralizarea fizico-chimică, decorporarea.

Îndepărtarea fizicală înseamnă practic spălarea cu soluții apoase a suprafețelor de absorbție : piele, mucoase conjunctive, digestive sau traheo-bronșice. Ca regulă generală, orice soluție pentru lavajul mucoaselor interne trebuie să nu producă iritație la contact cu mucoasa conjunctivală.

Neutralizarea fizico-chimică a toxicului la poarta de intrare se realizează prin soluții care, prin pH-ul propriu, precum și datorită unor reactivi sau a unor particule cu capacitate adsorbantă sau chelatoare, denaturează sau blochează substanța toxică. De regulă, această metodă se asociază cu îndepărtarea fizicală. Unele toxice se neutralizează rapid în mediul alcalin (substanțele organo-fosforice și organo-clorurate, acizii slabi, esterii hidrolizabili), în timp ce altele (barbituricele, salicilații) se ionizează puternic în mediul alcalin și nu se mai pot resorbi din tubul digestiv. Alcalinizarea soluțiilor folosite la lavajul tegumenelor se realizează cu soluții de săpunuri, detergenți alcalini, crezoli, cloramine, ape amoniacale, iar a soluțiilor pentru lavajul gastric, cu bicarbonat de sodiu, pînă la saturare. La soluația alcalinizantă de lavaj gastric se asociază de obicei cărbune activ sub formă de pulbere, avînd o activitate adsorbantă nespecifică. Pentru mucoasa respiratorie și conjunctivală se folosesc numai soluții de bicarbonat de sodiu 5%. Deși utilitatea lavajului gastric este maximă în primele 4-6 ore de la ingestie, ea rămîne o metodă eficientă și la 24—48 ore de la debut ; la examenele necroptice se găsesc frecvent depozite masive de toxice (pesticide și barbiturice) și la un număr mare de zile de la ingestie.

Indicațiile lavajului gastric sînt : la eliminare insuficientă prin vomă a

substanței toxice, în intoxicații grave (prin ingestie) cu substanțe care nu produc leziuni importante ale mucoasei bucale, faringiene, esofagiene și gastrice ; în prezența agenților anticolinesterazici, hipnoticelor, anestezicelor, salicilaților ; la intoxicațiile cu substanțe care aderă la peretele stomacului (metaldehidă sau derivați bromurați ai ureei) ; cînd s-au ingerat mari cantități de diferite tablete ; în prezența substanțelor recirculate în ciclul entero-hepatic sau resecretate de mucoasa gastrică. De asemenea, lavajul gastric este indicat ori de cîte ori avem de-a face cu un comatos și a cărei comă este suspectată a fi de origine toxică, în special coma etilică sau metabolică.

Contraindicațiile lavajului gastric sînt : echipament tehnic inadecvat și personal insuficient experimentat în intubare traheală și respirație artificială ; intoxicații acute orale cu substanțe care cauzează leziuni mucoasei (acizi, alcalii), ingerate de peste 15-30 minute ; bolnavi extrem de agitați, în convulsii sau cu insuficiență cardiacă ori respiratorie severă. În acestea din urmă cazuri, după tratament simptomatic eficient, se poate efectuat lavajul gastric.

Pregătirea bolnavului pentru spălătură gastrică necesită : deschiderea gurii și evacuarea eventualului conținut, injectarea de atropină pentru prevenirea reflexelor vago-vagale, cu excepția intoxicației atropinice, perfuzarea de substituenți de plasmă, atunci cînd tensiunea arterială este scăzută, separarea căii respiratorii de cea digestivă (la bolnavul comatos) prin intubare traheală cu sondă cu balonaș de etanșare, asigurarea unui acces venos, sedarea bolnavilor agitați, controlul cavității bucale și faringiene pentru a depista eventualele leziuni ale mucoaselor, pregătirea unor sonde gastrice, a unui aspirator și a soluțiilor de lavaj.

Controlul prezenței sondei în stomac se efectuează prin următoarea manevră : se insuflă o cantitate de 50-100 ml aer ascultînd concomitent cu un stetoscop zgomotul hidroaeric provocat în stomac. Aceasta este indicată în cazul în care la simpla introducere a sondei gastrice (Faucher), nu refulează conținut gastric. Astfel se evită „lavajul" pulmonar, accident redutabil, chiar în condițiile intubației orotraheale, cu mare risc vital. Ca lichide de spălătură se folosesc : soluție de bicarbonat de sodiu saturată, apă caldă, ser fiziologic. Pentru intoxicațiile prin ingestie de opiacee se întrebuințează soluția de permanganat de potasiu 1/1 000, la adulți sau 0,5/1 000, la copii, în cantitate de 60 ml, după aspirarea conținutului gastric. Sonda folosită pentru spălătură poate fi lăsată pe loc pentru a asigura un drenaj continuu. Conținutul gastric se păstrează în scopul de a permite identificarea agentului cauzal. De reținut ca, la spălătura gastrică se introduc deodată cca 150-300 ml lichid la adulți, 100-150 ml pentru copii și 50-100 ml pentru copiii mici ; după recuperarea lichidului introdus se poate introduce o altă cantitate de lichid, repetînd operațiunea pînă ce lichidul devine clar. La bolnavii necomatoși, evacuarea conținutului gastric se poate face prin diferite metode de producere a vomei : stimularea mecanică a zonei reflexogene faringiene, administrarea de sirop de ipeca sau pudră de muștar etc. Acestea sînt indicate în special în condițiile lipsei instrumentarului pentru lavaj gastric sau a personalului calificat, ori în cazul bolnavilor refractari. Dar ele sînt total contraindicate în cazurile ingestiei de

Scanned with OKEN Scanner

substanţe caustice sau la bolnavii cu diferite grade de alterare a stării de conştienţă.

În intoxicaţiile severe sau cu un potenţial ridicat de evoluţie spre agravare se instituie, după evacuarea conţinutului gastric, măsuri care vizează reducerea absorbţiei toxicului rămas în tubul digestiv. Pentru aceasta se administrează oral sau pe sonda gastrică o cantitate de cărbune activ şi, la circa 30 minute mai tîrziu, o doză de laxativ (sulfat de sodiu). Cărbunele activ posedă o capacitate nespecifică de a adsorbi o largă gamă de substanţe organice (aconitină, albastru de metilen, alcool, amfetamină, atropină, barbiturice, camfor, cantaridină, chinină, clorpromazină, cocaină, colchicină, digitală, etclorvinol, fenol, fenolftaleină, glutetimidă, imipramină, ipecacuană, meprobamat, morfină, nicotină, opiu, oxalaţi, paracetamol, parathion, propoxifen, salicilaţi, stricnină, sulfamide) şi anorganice (antimoniu, argint, arsen, clorură de mercur, cositor, fosfor, iod, permanganat de potasiu, plumb, taliu, titan). Cantitatea de cărbune ce se introduce în stomac este de 30—50 g suspendat într-o cantitate mică de apă. Administrarea de cantităţi mari de cărbune activ este superioară aşa-numitului „antidot universal“ care conţine oxid de magneziu şi acid tanic. În caz de ingestie de substanţe liposolubile (pesticide organo-clorurate, hidrocarburi alifatice, detergenţi) în stomac se introduce ulei de parafină. Nu se va da bolnavului lapte sau untdelemn. Cantitatea de ulei de parafină ce se dă este de 3 ml/kg corp sau de 100-150 ml pentru copii şi de 150-200 ml pentru adult. Ca laxativ se foloseşte sulfatul de sodiu în cantitate de 20-30 g pentru adulţi şi de 10-15 g pentru copii (sau 0,2-0,4 g/kg corp). În cazuri de otrăviri cu lezare de mucoase digestive, laxativele sînt contraindicate. Se va avea grijă ca odată cu aplicarea lor să se corecteze pierderile hidro-electrolitice pe care le pot determina (în special pierderea de potasiu).

Pentru a elimina toxicele aflate în partea inferioară a tubului digestiv se pot efectua clisme înalte, la 5 ore de la lavajul gastric. Ele se pot repeta pînă la apariţia cărbunelui în lichidul eliminat.

Una dintre cele mai vechi metode de eliminare a toxicului de la poarta de intrare, cu eficienţă certă în intoxicaţiile cu veninuri animale, este excizia rapidă, în timp util, a zonei de muşcătură şi sucţiunea repetată a lichidului limfo-sanguin. Toate veninurile animale (de viperide, murene, scorpioni etc.) sînt inactivate de lichidul gastric.

Decorporarea constituie metoda prin care anumite toxice se încorporează într-o masă de substanţă cu proprietăţi adsorbante care, realizînd un bolus păstos masiv, se elimină pe cale digestivă. Metoda este folosită curent pentru eliminarea din stomac a substanţelor radioactive de tipul stronţiului sau radiului ; considerăm că ea poate fi extinsă şi la substanţele organo-fosforice, compuşii organici ai mercurului, plumbului sau arsenului. Amestecul decorporant se realizează dintr-o emulsie hidrofilă de alginat 3-6%, care poate fi alcalinizată cu bicarbonat şi îmbogăţită cu cărbune activ.

În afara măsurilor de eliminare a toxicului de la poarta de intrare şi a măsurilor nespecifice de interferenţă cu procesele de resorbţie, în anumite tipuri de intoxicaţii se întrebuinţează agenţii neutralizanţi specifici. Aceştia se administrează în a-

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 37. SOLUȚII NEUTRALIZANTE FOLOSITE ÎN INTOXICAȚIILE ACUTE PE CALE DIGESTIVĂ

Neutralizanți	Doză	Toxic	Observații
Acizi slabi : acid acetic 1% ; acid clorhidric 0,5%.	100-200 ml	Caustice Alcaline	Eficiență numai în prima oră de la ingestie
Baze slabe : oxid de Mg 2,5% ; bicarbonat sodiu.	100-200 ml	Acizi Corosivi Hipoclorit de sodiu	Eficiență în primele ore. $NaHCO_3$ poate genera distensie gastrică și perforație prin eliberare de CO_2
Acetat de amoniu	5 ml în 500 ml apă pentru lavaj gastric	Formaldehida	Prin reacție formează metenamină
Hidroxid de amoniu	0,2% pentru lavaj		
Brombenzen	adult : 1 g ; copil : 0,25 g	Selenium	În soluția de lavaj
Lactat de calciu	Soluție 10% pentru lavajul gastric	Hidrocarburi clorurate Oxalați Fluoruri	
Sulfat de cupru	adult : 1-3 g copil : 0,25 g	Fosfor	Produce fosfit de Cu insolubil
Apă oxigenată	10 ml în 100 ml soluție de lavaj gastric	Permanganat de potasiu	
Tinctură de iod	15 picături în 120 ml apă	Plumb, Mercur Chinină, Argint Stricnină, Morfină	Agent precipitant. Precipitatul trebuie evacuat
Sulfat de magneziu	Soluție 2% și 5% pentru lavaj gastric	Bariu, Plumb	Precipitant
Permanganat de potasiu	Soluție 1 : 5 000 și 1 : 10 000	Morfină, Nicotină, Fisostigmină, Chinină, Stricnină, agenți oxidanți, alcaloizi toxici și toxice organice.	Foarte iritant. Atenție la diluție.
Formaldehidă sodică sulfoxilată	Soluție 5% pentru lavaj gastric	Săruri de mercur	
Tiosulfat de sodiu	2—3 g p.o.	Iod Cianuri	
Amidon	80 g/litru apă	Iod	

Scanned with OKEN Scanner

sociere cu lichidul de lavaj gastric sau, în condiţiile contraindicaţiei lavajului gastric, prin ingestie.

Condiţia esenţială ce se pune este administrarea lor în timp util, respectiv în perioada de timp care a trecut de la ingestia toxicului şi în care acesta mai este cel puţin în parte disponibil în stomac, pentru a reacţiona chimic cu neutralizantul.

Lista celor mai folosite soluţii de neutralizare a intoxicaţiilor acute pe cale digestivă o prezentăm în tabelul nr. 37.

BIBLIOGRAFIE

1. ARENA, J. M. : *The treatment of poisoning,* Clin. Symp., *1978,* 30, 2, 18.
2. DREISBACH, H. R. : *Handbook of poisoning diagnosis and treatment,* Ed. Lange. Med. Publ., Los Altos, *1971.*
3. EVREUX, J. C., MOTIN, J., ROCHE, L., VINCENT, V. : *Précis de toxicologie clinique,* Masson Cie, Paris, *1968.*
4. FRÉJAVILLE, J. P,, CHRISTOFOROV B., BISMUTH, C., PEBAY-PEYROULA, F., BOURDON, R., NICAISE, A. M., POLLET, J. : *Toxicologie clinique et analitique,* Flammarion Méd. Sci, Paris, *1971.*
5. MEUNIER, J. : *Toxicologie d'urgence,* L'expansion scientifique française, Paris, *1972.*

Scanned with OKEN Scanner

12. UTILIZAREA ANTIDOȚILOR, CHELATORILOR ȘI ANTAGONIȘTILOR ÎN PRACTICA TOXICOLOGICĂ

SORIN BUȘE-EPURE
și NICULAE SITCAI

Antidoţii sînt substanţe farmacologice care au capacitatea de a preveni sau de a sista acţiunea toxică a unui element chimic exogen. Efectele lor curative, la doze standardizate, trebuie să fie rapide şi eficiente. Antidoţii sînt selectaţi dintre acele substanţe farmacologice antagoniste sau chelatoare care posedă următoarele calităţi : a) acţionează specific asupra unui complex funcţional celular ; b) posedă activitate intrinsecă ridicată ; c) nu determină efecte adverse grave sau imprevizibile ; d) efectul antidotic persistă pentru o perioadă de timp cunoscută ; e) prin metabolizare nu eliberează metaboliţi activi toxici.

În sensul strict al cuvîntului, antidoţii sînt antagoniştii specifici competitivi (faţă de un substrat receptor) sau chelatori capabili să sustragă toxicul direct dintr-un complex stabil enzimă-receptor.

În afara antagoniştilor competitivi, în terapia toxicologică se folosesc şi antagonişti necompetitivi, funcţionali, care combat efectele toxicologice acţionînd asupra altui receptor decît toxicul, dintr-un complex funcţional comun.

Chelatorii au proprietatea de a bloca toxicul în circulaţie, inactivîndu-l.

Pentru uşurinţa clasificării, unii autori denumesc cele trei categorii de substanţe antidotice prin antidoţi, antagonişti şi chelatori [10].

În sensul larg al cuvîntului, indiferent de modul de acţiune, antidoţii sînt acei antagonişti specifici sau funcţionali şi acei chelatori care pot preveni moartea organismului în condiţiile resorbţiei unei doze letale de toxic.

Avînd în vedere rigoarea selecţiei, există un număr limitat de antidoţi introduşi în practica toxicologică (tabelul nr. 38).

Mecanismele acţiunii antidotice sînt multiple. Acestea sînt prezentate succint în tabelul următor :

Tabelul nr. 38. AGENȚII TOXICI, ANTIDOȚII SPECIFICI ȘI MECANISMELE ACȚIUNII ANTIDOTICE (Modificat după a Goldstein și colab.) [11]

Agentul toxic	Antidoții specifici
Mecanismul 1 : *Antidotul complexează toxicul, reținîndu-l inert în circulație*	
Arsen și derivați	Dimercaprol (BAL, Surfactin)
Mercur și derivați	Dimercaprol
Plumb, plutoniu, uraniu	Dimercaprol, EDTA (etilen-diamin-tetra-acetat calcic-disodic), ETPA (dietilen-triamin-penta-acetat), penicilamină.
Derivați organo-mercuriali :	D-penicilamina
Fier	Deferoxamina (Desferal)
Cupru	Penicilamină, EDTA
Taliu	Ditizonă (eficacitatea clinică incertă)
Formaldehidă	Amoniac (soluție enterală)
Heparină	Protamină
Toxina botulinică	Antitoxină botulinică
Toxina tetanică	Antitoxină tetanică
Cianuri, cianogeni	Tetracemat dicobaltic (Kelocyanor)
	Methemoglobina (formată prin administrarea de nitriți)
Agenți anticolinesterazici (organo-fosforici, carbamați)	Pseudocolinesterază exogenă
	Reactivatori de colinesterază :
	Obidoxima (Toxogonin) pralidoxima (PAM--2, Contrathion)
Mecanismul 2 : *Antidotul accelerează bio-inactivarea metabolică a toxicului*	
Cianuri, cianogeni	Thiosulfat
Mecanismul 3 : *Antidotul blochează eliberarea de metaboliți activi din precursori mai puțin toxici*	
Metanol	Etanol
Etilen-glicol	Etanol
Selenocistationina	Cistina
Fluoroacetat, Iodoacetat	Acetat
Organo-clorurate	Cistamina, Cisteamina (eficiența clinică nu este stabilită)
Mecanismul 4 : *Antidotul accelerează specific eliminarea toxicului*	
Bromuri	Cloruri
Stronțiu, Radiu	Calciu clorat
Mecanismul 5 : *Antidotul competiționează cu toxicul pentru receptori specifici*	
Oxid de carbon	Oxigen
Curare antidepolarizante	Neostigmina sulfat (Miostin)
	Edrofoniu (Tensilon)
Anticoagulante cumarinice	Vitamina K
Morfina și congeneri	Nalorfină, Naloxon, Pentazocină
Taliu	Potasiu

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 38 — continuare

Agentul toxic	Antidoţii specifici
Mecanismul 6 : *Antidotul blochează receptorul răspunzător pentru unul dintre efectele principale ale toxicului*	
Anticolinesterazice	Atropina
Catecolamine alfa-mimetice	Alfa-blocante : Dibenilină, Regitină, Fenoxibenzamină
Catecolamine beta-mimetice	Beta-blocante : Propranolol, Sotalol, Trasicor
Mecanismul 7 : *Antidotul reface funcţia alterată şuntînd efectul toxicului*	
Agenţii methemoglobinizanţi	Albastru de metilen, Thionina (Helthion)
Insulină	Glucagon
Glicozide digitalice	Potasiu, Lidocaina, Procainamida
Methotrexat	Acid folinic, Citrovorum factor
5-Fluorouracil	Thimidină
6-Mercaptopurină	Purine
Fizostigmina, Lactat de Na	Imipramină

TRATAMENTUL ANTIDOTIC ÎN INTOXICAŢIILE ACUTE CU METALE GRELE

Epurarea toxicologică a metalelor grele reprezintă cel mai simplu exemplu de detoxificare prin chelare, toxicul în circulaţie reţinîndu-se într-o formă inertă [11]. Complexele formate cu ionii metalelor grele au o mare stabilitate. Astfel, concentraţia ionilor metalici liberi din fluidele biologice scade, inducînd în consecinţă disocierea metalelor de pe enzimele tisulare sau alte macromolecule funcţionale.

Dimercaprolul combate specific intoxicaţiile acute cu compuşi arsenicali sau mercuriali, a căror toxicitate este direct dependentă de cantitatea de metal resorbită [3]. Este primul agent antidotic sintetizat, cu scopul prevenirii intoxicaţiilor acute cu levizită. Atît arsenul cît şi mercurul îşi exercită toxicitatea generală prin inhibiţia enzimelor -SH dependente [8]. Fiind un derivat ditiolic, legarea compuşilor organo-arsenicali sau mercuriali este mai puternică decît a altor agenţi -SH protectori : cisteina sau glutationul. Prin complexare se formează mercaptizi solubili, care pot fi eliminaţi renal sau prin dializă extrarenală. Dimercaprolul (BAL, Surfactin) poate fi folosit şi în intoxicaţiile acute cu plumb, aur, bismut, poloniu şi eventual cu antimoniu, crom sau nichel. Posologia administrării este strictă, pentru a evita supradozările : 3 mg/kg corp la fiecare doză, administrată la 4-6 ore strict intragluteal (intramuscular profund). Administrarea se continuă pînă la scăderea eliminării urinare a metalului sub limita maximă admisă.

EDTA-ul (Edetamin) este antidotul specific pentru intoxicaţiile acute cu compuşi ai plumbului sau cu uraniu. Complexele formate cu alţi ioni bivalenţi (nichel, cobalt, magneziu, mangan) au de asemenea o constantă

Scanned with OKEN Scanner

de stabilitate ridicată. Vor fi chelate numai metalele care au o mai mare afinitate decît calciul pentru molecula de etilen-diamin-tetraacetat di-sodic, înlocuindu-l. Administrarea se efectuează numai în perfuzie, 1 gram (o fiolă) în 500 ml glucoză 5%, o dată sau de două ori pe zi, în cure de 5 zile, cu 5 zile interval.

DTPA-ul constituie antidotul specific pentru plutoniu, ion radioactiv extrem de toxic, eliberat în mare cantitate prin reacţiile de fisiune. Posologia acestui chelator, corelat structural cu EDTA-ul, este asemănătoare. DTPA are o eficienţă considerabilă şi în intoxicaţiile cu Pb [17].

Deşi „in vitro" constantele de stabilitate ale complexelor acestor chelatori cu fierul sînt mari, nu pot fi folosiţi cu eficienţă clinică, deoarece legarea fierului de transferină, feritină şi proteinele tisulare este mult mai stabilă.

Deforoxamina (Desferalul), recent introdusă în practica toxicologică, este antidotul specific pentru fier. Ea realizează un complex octaedric foarte stabil, capabil de a prelua fierul de pe acceptorii naturail ai organismului. Se administrează 1-2 g/zi (fiole de 500 mg), intramuscular sau intravenos lent.

Ditizona (difeniltiocarbazona) şi Ditiocarb-ul (dietilditiocarbamatul) sînt singurii chelatori pentru taliu. Menţionăm că sub formă de acetat sau sulfat, taliul a fost folosit pînă recent ca rodenticid sau în scop criminal. De asemenea intră în formularea unor amestecuri depilatoare. Este extrem de toxic. Chelatorii săi specifici sînt şi ei toxici, fapt care le restrînge folosirea.

TRATAMENTUL ANTIDOTIC ÎN BOTULISM [10, 11]

Neutralizarea „in vivo" a unei toxine microbiene prin legarea sa de o antitoxină specifică este un exemplu tipic de antidotism nefarmacologic, respectiv imunologic. Toxina legată va fi reţinută inertă în circulaţie. Acest tip de antidotism se aplică eficient în sindroamele toxemice produse de toxinele clostridiene (botulinică, tetanică etc.) Toxina botulinică este cea mai puternică toxină cunoscută pînă la ora actuală ; doza letală estimativă pentru omul adult este de 0,3 micrograme. Absorbită de tubul digestiv, acţionează la nivelul sinapselor colinergice (neuro-musculare, ganglionare) blocînd specific eliberarea de acetilcolină. Se produce astfel rapid paralizia neuromusculară şi moartea în stop respirator.

Legarea toxinei botulinice de membrana presinaptică este ireversibilă. Antitoxina acţionează numai în perioada de distribuţie şi de latenţă (primele 30 minute pentru dozele injectate experimental), prevenind efectele toxicologice. Resorbţia intestinală putînd fi mai lentă, prin administrarea antitoxinei se previne dezvoltarea simptoamelor ulterioare, dar nu se contracarează simptoamele deja instalate. Existînd patru tipuri antigenice de toxină botulinică (A, B, E, F), practic imposibil de determinat în condiţiile unei toxiinfecţii alimentare sau a folosirii lor ca substanţe toxice de luptă, antitoxina folosită trebuie să fie plurivalentă.

Eficienţa clinică este greu de stabilit, intoxicaţiile acute fiind foarte rare, iar momentul administrării — foarte diferit.

Posologia administrării este : 50-150 ml ser intramuscular sau mai eficient intravenos lent şi fracţionat.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL ANTIDOTIC ÎN INTOXICAŢIILE ACUTE CU SUBSTANŢE ORGANO-FOSFORICE [1, 7, 9, 10, 11, 13, 14, 16, 19—26].

Substanţele organo-fosforice au fost sintetizate iniţial ca pesticide, iar ulterior s-au selectat cei mai potenţi reprezentanţi ca substanţe toxice de luptă.

Substanţele organo-fosforice acţionează asupra enzimelor de „tip serinic", cu un radical -OH în centrul activ enzimatic (centrul esterazic), pe care le fosforilează astfel, inhibîndu-le ireversibil.

Legarea iniţială a toxicului se face la nivelul unui centru vecin (centrul anionic), printr-o legătură electrostatică. De aici prin translocare legătura trece pe centrul esterazic. După pierderea radicalului acid (halogen, cian etc.) enzima devine fosforilată. Dacă fosforul pierde şi ceilalţi doi radicali (alchil, alcoxi, mercaptan etc.) atunci fosforilarea proteinei enzimatice este absolut ireversibilă (proces numit „îmbătrînire"). Îmbătrînirea debutează la 24-48 ore de la fosforilare [19].

Antidoţii reactivatori de colinesterază acţionează în primele faze ale procesului de inhibiţie, pînă la îmbătrînirea proteinei fosforilate. Modul lor de acţiune este deosebit de complex. Astfel, ei îndepărtează molecula de substanţă organo-fosforică de pe centrul activ al enzimei printr-un proces fizico-chimic de atac nucleofil şi simultan interacţionează cu ea formînd un complex inert. Hidroliza moleculei organo-fosforice de pe proteina enzimatică poate decurge şi spontan, dar într-un ritm extrem de lent (maxim 1% pe zi).

Acţiunea reactivatoare a acestor antidoţi este deosebit de importantă. Dacă activitatea acetilcolinesterazelor membranelor postsinaptice neuro-musculare, ganglionare spinale sau colinergice centrale scade sub 50% apar simptoamele excesului de acetilcolină. Aceste simptoame cresc progresiv cu sporirea proporţiei de enzimă blocată, determinînd blocul depolarizant al membranei postsinaptice. Transmisia sinaptică evocată fiind blocată, apar coma, colapsul ganglioplegic şi paralizia neuro-musculară. Scăderea activităţii acetilcolinesterazelor membranare sub 10-20% reprezintă limita critică de producere a morţii.

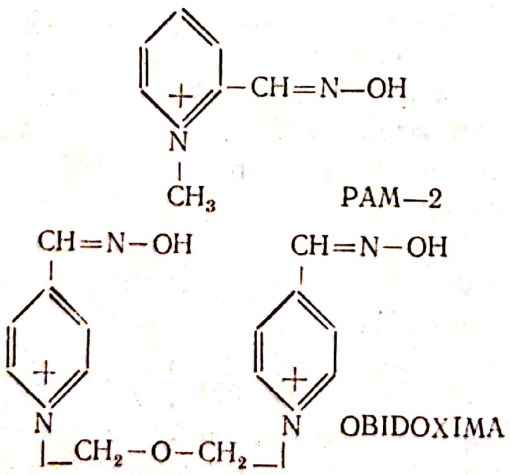
Pătrunderea toxicului în circulaţie din tractul digestiv sau prin activarea hepatică din compuşi mai puţin toxici poate fi prelungită pînă la zeci de zile [13]. Pseudocolinesterazele plasmatice care pot reţine toxicul circulant se regenerează hepatic foarte lent (T1/2 de 10 zile). Acetilcolinesterazele eritrocitare, care pot juca un rol asemănător, se regenerează odată cu formarea noilor eritrocite într-un ritm de 1% pe zi. Reactivarea spontană a colinesterazelor atinge valori sub 5% din valoarea normală în 7 zile şi doar de 50% la 28 zile. Deci resursele de apărare ale organismului sînt rapid depăşite în prezenţa toxicelor organo-fosforice foarte active sau în cantitate relativ mare.

Avînd în vedere aceste considerente se impune necesitatea reactivării rapide a activităţii colinesterazice. Molecula de hidroxilamină realizează cel mai eficient atac nucleofil asupra complexului toxic-enzimă, capturînd rapid toxicul şi regenerînd enzima.

Scanned with OKEN Scanner

Acțiunea reactivatoare este rapidă (30 min.) și amploarea ei depinde de concentrația realizată în mediu. La o concentrație de 0,5 M reactivarea este completă. Această concentrație nu este însă tolerabilă de organismul uman. Pentru a se atinge concentrații active în sînge s-a introdus structura moleculei de hidroxilamină într-o altă moleculă mai mare, care, avînd un atom de azot cuaternar la distanța specifică de 5 Å (distanța dintre centrul anionic și cel esterazic), va avea o mare afinitate pentru enzimă. Se vor obține astfel derivați care vor avea însă și efecte inhibitorii asupra colinesterazelor, dar de natură rapid reversibilă [16 ,20, 21].

Pe baza acestor considerente s-au sintetizat o serie de reactivatori de colinesterază, dintre care pralidoxima (PAM-2, Contrathion) și obidoxima (Toxogonin, Pirangyt) au intrat în arsenalul terapeutic curent. Structura chimică a acestor reactivatori de colinesterază este :



Inconvenientul major al reactivatorilor respectivi îl constituie faptul că ei trec greu prin bariera hemato-encefalică. S-au sintetizat alți compuși, posedînd un azot terțiar, ce pot trece rapid bariera hemato-encefalică, dar care au o activitate reactivatoare mult mai mică. Cei mai importanți sînt monitrosoacetona (MINA) și diacetil-monoxima (DAM):

$$CH_3-CO-CH=N-OH$$

MINA

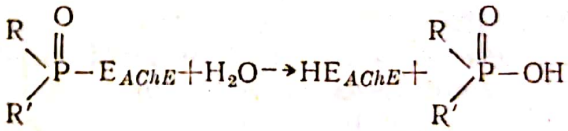
$$CH_3-CO-\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}=N-OH$$

DAM

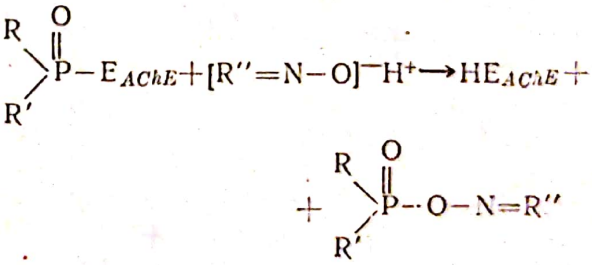
Asocierea reactivatorilor aminici cuaternari cu cei terțiari cresc eficiența antidotismului.

Modul de acțiune a hidroxilaminei și a derivaților săi, comparativ cu hidroliza spontană, este :

a) Hidroliza spontană a enzimei fosforilate (foarte lentă) :



b) Reactivarea enzimei fosforilate de către oxime (rapid)



Capacitatea reactivatoare a oximelor crește doză-dependent. Nu se pot folosi însă doze mai mari decît 30 mg/kg/zi Toxogonin de 20 mg/kg/zi Contrathion datorită efectelor toxice proprii. Aceste doze zilnice se divid în 4-6 prize, injectîndu-se intravenos, intracardiac sau intramuscular, după starea clinică a bolnavului.

Scanned with OKEN Scanner

Ulterior, dozele se reduc treptat prin creşterea intervalului dintre administrări la 8 şi 12 ore. Doza unică de administrare va fi de 250 mg Toxogonin sau 200 mg Contrathion, cu excepţia celei iniţiale care este dublă. Timpul de înjumătăţire al toxogoninului este de ordinul a 1,5 ore. După administrarea intramusculară (la om), 52% din Toxogonin este excretat în 2 ore, şi 98%, în 8 ore.

Efectele toxice grave la toxogonin apar după administrarea de 50 mg/kg intravenos. Doza letală de Toxogonin este de aproximativ 100 mg/kg.

Pentru creşterea eficienţei antidoţilor reactivatori de colinesterază nu este necesară atingerea acestor limite extreme. Asocierea altor antidoţi cu mecanism diferit de acţiune potenţează efectele oximelor. Asociind atropina, care antagonizează acţiunile muscarinice ale acetilcolinei acumulate, protejează organismul împotriva unor doze de zeci de ori mai mari decît dozele letale de substanţe organo-fosforice.

Atropina se administrează la debutul tratamentului atît cît este necesar pentru obţinerea semnelor clinice de atropinizare (tahicardie sinusală de 110-120 bătăi/min., midriază moderată şi sistarea salivaţiei). Deseori au fost necesare doze iniţiale depăşind 30-100 mg atropină, ajungîndu-se la 270 mg/zi.

Atropinizarea ulterioară se menţine prin administrarea a 1-10 mg la 2-6 ore, în funcţie de semnele de atropinizare sau prin administrare continuă.

O a doua măsură utilă de potenţare a efectului antidotic este folosirea de pseudocolinesterază exogenă. Aceasta poate fi administrată sub forma produsului purificat şi liofilizat (Serum-Cholinesteraze-Behring), care conţine echivalentul activităţii pseudocolinesterazice a 500 ml plasmă, sau prin administrare de plasmă uscată şi redizolvată. Cantitatea de plasmă care se va perfuza (800-1 200 ml/zi) va putea capta o cantitate semnificativă de toxic resorbit din tractul digestiv.

TRATAMENTUL ANTIDOTIC ÎN INTOXICAŢIILE ACUTE CU CIANURI [10, 11, 29]

Ionul cian se combină cu atomul de fier aflat în hem-proteinele tisulare (citocromul a 3, mioglobina). În acest fel acţionează asupra proceselor oxido-reductoare celulare şi de transport de electroni, pe care le blochează, celulele neputînd utiliza oxigenul pe care-l primesc din abundenţă. Dozele letale de cianuri sînt cuprinse între 50 şi 200 mg.

Agentul chelator cel mai important pentru ionul cian este methemoglobina, una dintre hem-proteinele cu afinitate foarte mare pentru acesta. O cantitate de 500 g methemoglobină (50% din cantitatea medie de hemoglobină a organismului uman adult), conţinînd 2 g fier, poate să lege ireversibil o cantitate de 1 000 mg ion cian (de peste 5 ori doza letală).

Producerea methemoglobinei în circulaţie se poate obţine foarte rapid prin administrarea de nitrit de sodiu, intravenos (injectare lentă), 10 ml soluţie de 3%.

O methemoglobinemie care nu depăşeşte 50% din hemoglobina totală nu determină simptoame severe de hipoxie celulară.

Scanned with OKEN Scanner

Un alt agent chelator este tetracematul dicobaltic (Kelocyanor). Pornindu-se de la constatarea eficienței sărurilor de cobalt ca agenți chelatori ai ionului cian [29], s-au sintetizat chelatori cu o constantă de stabilitate crescută. Kelocyanorul, cel mai eficient dintre aceștia, se administrează în cantitate de 300 mg soluție 1,5%, intravenos rapid, urmat de 50 ml glucoză 33%. Dacă recuperarea nu a fost eficientă, se poate repeta la 5 minute. Folosirea antidoților organo-cobaltici (inclusiv a cobalaminei) are avantajul de a nu impieta transportul sanguin de oxigen.

Al doilea scop al tratamentului antidotic al intoxicațiilor acute cu cianuri îl formează accelerarea metabolizării ionului cian în ion tiocian mult mai puțin toxic. Metabolizarea se realizează de către cianid-tiosulfat-sulfur-transferaza. Administrarea intravenoasă a substratului necesar enzimei (tiosulfatul) permite o creștere de cîteva ori a ritmului reacției enzimatice.

Asocierea agenților chelatori cu tiosulfatul de sodiu și oxigenul conferă o protecție eficientă împotriva unor doze letale de 10 ori mai mari de cianură de potasiu.

TRATAMENTUL ANTIDOTIC ÎN INTOXICAȚIILE ACUTE CU ALCOOL METILIC ȘI ETILENGLICOL [8, 10, 11]

Atît metanolul cît și etilen-glicolul sînt substanțe care posedă proprietăți toxice directe reduse, acestea fiind legate, în general, de activitatea depresorie centrală a alcoolilor. În intoxicațiile acute cu metanol sau etilenglicol [11] acțiunea depresorie centrală este rareori cauza morții.

Efectele toxicologice cele mai importante sînt indirecte, datorate metaboliților toxici activi eliberați. Enzima responsabilă de producerea acestor metaboliți este alcool-dehidrogenaza, prezentă atît în țesutul hepatic, cît și în sistemul nervos central.

Alcool-dehidrogenaza are o slabă specificitate față de alcooli, aceștia competiționînd pentru centrul activ al enzimei. Cum se cunoaște, enzima se saturează practic la un ritm de metabolizare de cca 10 g alcooli pe oră. Ea are în schimb afinitatea cea mai mare pentru etanol (de 10 ori mai mare decît pentru metanol).

Metaboliții toxici produși prin oxidarea metanolului sînt formaldehida și acidul formic, aceasta din urmă formîndu-se din formaldehidă sub acțiunea aldehid-dehidrogenazelor (de asemenea nespecifice).

Acidul formic este responsabil de producerea acidozei, iar formaldehida, de producerea leziunilor ireversibile ale celulelor retiniene. Efectul se datorează în special formaldehidei eliberate prin acțiunea alcool-dehidrogenazei retiniene și mai puțin a celei hepatice.

Metanolul mai poate fi oxidat în formaldehidă și de către sistemul peroxidazelor. Și acestea prezintă o afinitate mai mare pentru etanol.

Etilen-glicolul determină efecte toxice grave (acidoza metabolică și tubulopatia anurică), prin intermediul acidului oxalic (care precipită cu calciul).

Metabolizarea acestor alcooli poate fi blocată prin saturarea alcool-dehidrogenazei de către alcoolul etilic, favorizînd astfel eliminarea rapidă a toxicului prin diureză forțată sau hemodializă [2, 28]. Alcoolul etilic

Scanned with OKEN Scanner

se va administra într-un ritm de 10 g/oră, prin perfuzarea de soluţie 1-5% în glucoză 5-10%.

TRATAMENTUL ANTIDOTIC ÎN INTOXICAŢIILE ACUTE CU SUBSTANŢE METHEMOGLOBINIZANTE [10, 11, 15, 27, 28]

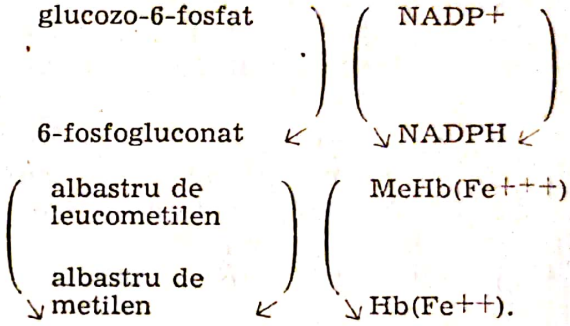
Eritrocitele conţin în mod normal o cantitate redusă de methemoglobină, aflată cu hemoglobina într-un echilibru dinamic determinat de nivelul oxidărilor spontane. De asemenea, ele conţin două sisteme oxido-reductoare esenţiale care reduc methemoglobina (hemoglobina oxidată prin dehidrogenare, cu preluarea unui electron al fierului) la hemoglobină redusă (funcţională). Aceste două sisteme sînt methemoglobin-diaforaza (diaforaza I) avînd coenzimă NADH-ul şi methemoglobin-reductaza (diaforaza II) avînd coenzimă NADPH-ul.

Ritmul reducerii methemoglobinei este dependent de titrul intraeritrocitar al acestor coenzime.

Un mare număr de substanţe produc methemoglobinemie [15], mai importante fiind nitriţii, cloraţii, nitro-derivaţii, fenacetina, sulfanilamidele, chinonele, derivaţii anilinei şi toluidina (cele mai frecvente producîndu-se prin ingestia de nitriţi).

Efectele methemoglobinemiei asupra mecanismelor transportului de oxigen sînt asemănătoare efectului oxidului de carbon [27] : blocarea greu reversibilă a unei cantităţi de hemoglobină, deplasarea la stînga a curbei de disociaţie a hemoglobinei restante cu scăderea eliberării tisulare de oxigen şi deformarea acestei curbe, care devine hiperbolică. Se produce în consecinţă o hipoxie celulară, efectele majore încep de la o concentraţie de 20% methemoglobină, iar simptoamele grave apar la peste 50% [11]. Concentraţia letală imediată este de aproximativ 70% methemoglobină.

Antidoţii regeneratori ai hemoglobinei intervin în sistemele oxido-reductoare eritrocitare activînd concomitent ciclul pentozic. Ele se interpun ca un nou sistem oxido-reductor între sistemele diaforazelor şi sistemul methemoglobină-hemoglobină, astfel :



Prima secvenţă este deci reducerea albastrului de metilen în albastru de leucometilen, care are capacitatea de a reduce apoi methemoglobina în hemoglobină. Leucometilenul se reface prin acţiunea mediată a sistemului diaforazelor, activîndu-se şuntul pentozic. De aceea administrarea acestor antidoţi va fi de regulă însoţită de perfuzarea de glucoză 10%. Eficacitatea lor este ridicată : dacă administrarea s-a efectuat în timp util, se asigură supravieţuirea chiar şi a cazurilor cu methemoglobinemie de peste 80%.

Oxigenoterapia hiperbară nu are capacitatea de a debloca methemoglobina în mod semnificativ, printr-un mecanism direct, decît la presiuni foarte mari (4 ATA) [12]. În schimb ea potenţează net eficienţa albastrului de metilen. Acesta din urmă se administrează în ritm rapid, în cantitate de 10 ml solu-

Scanned with OKEN Scanner

ție 1% diluat în 500 ml soluție de glucoză 10%, repetîndu-se la nevoie. Compusul antidotic cel mai utilizat în practica toxicologică este un derivat mai activ, thionina (Helthion) care se administrează 10 ml soluție 0,2% în glucoză, direct intravenos, repetabil la nevoie după 5 minute.

O relativă eficacitate clinică posedă și alte substanțe medicamentoase cu capacitate oxido-reductoare, dintre care cele mai importante sînt vitamina C și hiposulfitul de sodiu. Vitamina C va fi administrată intravenos, în doze foarte mari, de ordinul gramelor, în soluție glucozată, dacă, bineînțeles, nu există la dispoziție substanțele antidotice specifice.

TRATAMENTUL ANTIDOTIC ÎN INTOXICAȚIILE ACUTE CU BROMURI [11, 28]

Bromul este un halogen care, fiind mai hidrosolubil decît clorul, îl poate substitui treptat și progresiv în mediile biologice. Faptul se însoțește de producerea unor perturbări ale funcțiilor neuro-psihice (tulburarea ideației, amețeli, iritabilitate, instabilitate emoțională, sindrom maniacal, halucinații și, în final, comă). Simptoamele majore apar la concentrații sanguine care ating valori de 125-300 mg%, fără a se schimba concentrația totală de halogeni din organism. Administrarea de soluții clorurate saline, concomitent cu salidiuretice, determină o diureză forțată salină, prin care ritmul de eliminare a halogenilor este crescut global. Astfel, prin administrarea de NaCl se vor elimina atît NaCl, cît și NaBr într-o proporție dictată de raportul Cl/Br sanguin. Se accelerează deci în mod marcat eliminarea toxicului din mediile biologice. Administrarea în perfuzie a 5-10 g de NaCl, ducînd la dublarea, respectiv triplarea capitalului de halogeni, va determina o creștere în aceeași proporție a eliminării bromului.

TRATAMENTUL ANTIDOTIC ÎN OXICARBONISMUL ACUT [4, 5, 10, 11]

Detalierea fiziopatologiei oxicarbonismului acut și a terapiei specifice face obiectul unui alt capitol din prezentul volum. Principiile fundamentale ale antidotismului în intoxicația acută cu oxid de carbon se bazează pe antagonismul competitiv al acestor două gaze, care se leagă reversibil de aceiași receptori circulanți (hemoglobina) și celulari (mioglobina, citocromul a_3 și P 450, peroxidaze).

Diferența majoră a cineticii reacției este determinată de ritmul deosebit de lent al disociației spontane a carboxihemoglobinei (și complecșilor similari) comparativ cu ritmul foarte rapid de disociație a oxihemoglobinei. Rezultanta finală este o afinitate relativă mai mare de 240-250 ori a diferitelor hemoglobine pentru oxidul de carbon, conducînd la acumularea acestuia în organism. În contrast, ritmul asocierii oxigenului de acceptorii specifici este mai însemnat (cu 20% pentru hemoglobină), dar diferența este prea mică.

Cinetica reacției de competiție este determinată de raportul dintre presiunile parțiale ale celor două

Scanned with OKEN Scanner

gaze pentru hemoglobină și mioglobină și dintre concentrațiile intramitocondriale pentru citocromi.

Deci, creșterea progresivă a presiunii parțiale a oxigenului în mediile biologice accelerează deblocarea acceptorilor și implicit epurarea toxicologică. Aceasta se realizează prin oxigenoterapie hiperbară, folosind oxigenul 100% la presiuni de 2-3 ori mai mari decît presiunea atmosferică.

BIBLIOGRAFIE

1. BAJGAR, J. : *Inhibition of acetylcholinesterase in different parts of the brain of mice by isopropyl-methylphosphonofluoridate „in vitro" and „in vivo"*, Arch. Toxicol., *1971*, 27, 233.
2. BISMUTH, C., FRÉJAVILLE, J. P., PEBAY-PEYROULA, F. : *La réanimation des intoxications aiguës*, Ed. J. B. Baillière & Fils, Paris, *1973*.
3. BREMMER, I. : *Heavy metal toxicities*, Quarterly Rev. Biophys., *1974*, 7, 1, 75.
4. CAUGHEY, S. W. : *Carbon monoxide bonding in hemoproteins*, Ann. N. Y. Acad. Sci. U.S.A., *1972*, 174, 11.
5. COBURN, R. F. : *The carbon monoxide body stores*, Ann. N. Y. Acad. Sci. U.S.A., *1972*, 174, 88.
6. DREISBACH, H. R. : *Handbook of poisoning diagnosis and treatment*, Ed. Lange Med. Publ., Los Altos, *1963*.
7. ECOBISHON, D. J. and COMEAU, A. M. : *Pseudocholinesterases of mammalian plasma : physicochemical properties and organophosphate inhibition in eleven species*, Toxicol. Appl. Pharmacol., *1973*, 24, 92.
8. FAZEKAS, F. J., ALMAN, W. R. : *Coma — biochemistry, physiology and therapeutic principles*, Ed. Charles C. Thomas Publ., U.S.A., *1962*.
9. FILBERT, G. M., FLEISCHER, H. J., LOCHNER, A. M. : *Failure of Toxogonin to reactivate soman-inhibited acetylcholinesterase in monkeys brain and regeneration of the enzyme*, Toxicol. Appl. Pharmacol., *1973*, 25, 1, 89.
10. FRÉJAVILLE, J. P., CHRISTOFOROV, B., BISMUTH, C., PEBAY-PEYROULA, F., BOURDON, R., NICAISE, A. M., POLLET, J. : *Toxicologie clinique et analitique*, Flammarion Méd. Sci., Paris, *1971*.
11. GOLDSTEIN, A., ARONOW, L., KALMAN, M. S. : *Principles of drug action : the basis of pharmacology*, Ed. John Wilwey & Sons, New York, *1973*.
12. GOLDSTEIN, G. M., DOULL, J. : *The use of hyperbaric oxygen in the treatment of p-aminopropiophenone-induced methemoglobinemia*, Toxicol. Appl. Pharmacol., *1973*, 26, 247.
13. GÜNTER, R. : *Alkylphosphatintoxication. Kasuistik einer schweren Vergiftung und Anwendung eines gereinigten menschlichen Cholinesterasepräparates*, Med. Klin., *1971*, 66, 785.
14. HAHN, H. L. : *Phosphorylierung und Obidoxim (Toxogonin) Induzierte Dephosphorylierung von Cholinesterasen im Hundes „in vivo" und „in vitro"*, Teză doctorat, Würzburg, *1970*.
15. HAUSCHILD, F. : *Pharmakologie und Grundlagen der Toxicologie*, Ed. Veb. Georg Thieme, Leipzig, *1960*.
16. HOBBINGER, F., PITMAN, M., SADLER, P. N. : *Reactivation of phosphorylated acetylcholinesterases by pyridinium aldoximes and related compounds*, Biochem., J., *1960*, 75, 363.
17. HOFMAN, U. and SEGEWITZ, G. : *Influence of chelation therapy on acute lead intoxication in rats*, Arch. Toxicol., *1975*, 24, 213.
18. ISOM, G. and WAY, J. L. : *Cyanide intoxication : protection with cobaltous chloride*, Toxicol. Appl. Pharmacol., *1973*, 24, 449.
19. KARCZMAR, A. G. : *Anticholinesterase Agents*, Ed. R. C. F., London, *1970*, 1, 359.
20. KUHNEN, H. : *Effects of monopyridinium compounds on the activity of bovine red cell acetylcholinesterase*, Toxicol. Appl. Pharmacol., *1973*, 25, 1, 94.
21. KUHNEN, H. : *Activating and inhibitory effects of bispyridinium compounds on bovine red cell acetylcholinesterase*, Toxicol. Appl. Pharmacol., *1971*, 20, 1, 97.
22. KUHNEN, H. : *Activation and inhibition of acetylcholinesterase by Toxogonin*, Eur. J. Pharmacol., *1970*, 9, 41.

Scanned with OKEN Scanner

23. KUHNEN-CLAUSEN, D. : *Investigations on the parasympatholitic effect of Toxogonin on the guinea-pig isolated ileum*, Eur. J. Pharmacol., *1970*, 9, 85.
24. KUHNEN-CLAUSEN, D. : *Structure-activity relationship of mono- and bis-quaternary pyridines in regard to their parasympatholitic effects*, Toxicol. Appl. Pharmacol., *1972*, 23, 443.
25. POLAK, R. L. and COHEN, E. M. : *The binding of sarin in the blood plasma of the rat*, Biochem. Pharmacol., *1970*, 19, 887.
26. ROUFOGALIS, B. B. and THOMAS, J. : *On the mechanism of potentiation of the activity of acetylcholinesterase by some quaternary ammonium compounds*, J. Pharm. Pharmacol., *1970*, 22, 649.
27. ROUGHTON, F. J. W. : *The equilibrium of carbon monoxide with human hemoglobin in whole blood*, Ann. N. Y. Acad. Sci. U.S.A., *1972*, 174, 177.
28. SCHREINER, G. E., MAHER, J. F., ARGY, W. P. jr., SIEGEL, L. : *Extracorporeal and peritoneal dialysis of drugs*. In : *Concepts in Biochemical pharmacology*, Brodie, B. B., Gillette, J. R., Ed. Springer, Berlin, *1971*.
29. SMITH, R. P. : *Cobalt salts — effects in cyanide and sulfide poisoning and on methemoglobinemia*, Toxicol. Appl. Pharmacol., *1969*, 15, 505.
30. SUZUKI, T., SHISHIDO, S., ISHIHARA, N. : *Different behavior of inorganic and organic mercury in renal excretion with reference to effects of D-penicillamine*, Brit. J. Int. Med., *1976*, 33, 88.

Scanned with OKEN Scanner

III. ASPECTE ALE TERAPIEI MODERNE ÎN INTOXICAȚIILE ACUTE

Scanned with OKEN Scanner

13. TERAPIA INTENSIVĂ ÎN INTOXICAȚIILE ACUTE

SORIN BUȘE-EPURE,
VALENTIN FLOREA,
NICULAE SITCAI,
EUGEN SUBȚIRICĂ

Prin intoxicații acute înțelegem acele stări fiziopatologice de alterare a funcției unor sisteme și organe — incompatibilă cu echilibrul biologic autocoordonat al organismului —, ca urmare a acțiunii unei noxe chimice.

În interrelația dintre organism și o substanță chimică oarecare efectele toxice apar după depășirea unui prag de toleranță biologică. Acest prag poate fi natural sau cîștigat. Deci practic orice substanță chimică poate fi toxică pentru organism, dacă depășește acest prag. Pentru substanțele care se întîlnesc în mod natural în organism (glucoză, uree, dopamină) pragul de toleranță biologică este foarte ridicat. În aceste cazuri nivelul pragului trebuie interpretat în raport cu concentrația fiziologică a substanțelor respective. Pragul toxic este mai scăzut pentru substanțele străine de organism, dar care beneficiază de căi metabolice preexistente, și este extrem de scăzut pentru cele care nu beneficiază de aceste căi. Ultima categorie de substanțe corespunde termenului arhaic de „otrăvuri".

Efectele interrelației dintre organism și substanța chimică depind și de raportul dintre cantitatea de substanță care a pătruns în organism și timpul cît aceasta rămîne activă.

În ceea ce privește activitatea toxică a unei substanțe menționăm că ea poate fi determinată prin raportul dintre cantitatea (doza) și timpul necesar pentru a produce un efect toxic dat.

Pentru a provoca diferite efecte toxice, substanța chimică trebuie să atingă o anumită concentrație în biofaza (mediul intim biologic) unor elemente din structura celulară sau din compoziția umorală. Această condiție este realizată prin mecanismele de absorbție, difuzie, distribuție, transport, redistribuție și concentrare, mecanisme ce se desfășoară în mod dinamic și diferențiat, în funcție de caracteristicile fizico-chimice ale toxicelor incriminate.

Determinante sînt în special următoarele caracteristici: greutatea moleculară, volumul molar, constanta de ionizare, liposolubilitatea și capacitatea de a forma hidrați.

De exemplu, capacitatea depresorie centrală a unor gaze cu efect

Scanned with OKEN Scanner

anestezic creşte direct proporţional cu volumul molar efectiv şi cu gradul de liposolubilitate a substanţei.

Porţile de pătrundere ale substanţelor chimice pot fi multiple :

— pulmonară — pentru toxicele inhalatorii ;

— cutanată — pentru toxicele liposolubile, solvenţii, toxicele solvite în vehiculanţi ;

— mucoasă, în special digestivă, pentru toate tipurile de toxice ;

— tisulară, în caz de injectare.

Pentru a putea pătrunde în mediile biologice ale organismului, orice substanţă chimică trebuie să depăşească barierele fiziologice de protecţie şi capacitatea de protecţie a organismului.

De exemplu, capacitatea de protecţie este realizată prin diferite mecanisme, cum sînt :

1. *Ionizarea substanţei chimice :* substanţele chimice pot trece barierele mucoase, endoteliale, membranare numai sub formă neionizată. Prin ionizare resorbţia sau reabsorbţia urinară tubulară sînt blocate. Din această cauză acizii slabi (care ionizează în mediu alcalin) ca, de exemplu, barbituricele, salicilaţii sînt predominent absorbiţi în sectorul acid al tubului digestiv (stomac). Bazele slabe (ce ionizează în mediu acid), ca, de exemplu, aminele sînt predominent resorbite la nivelul sectorului alcalin al tubului digestiv (intestinului subţire).

2. *Legarea substanţei chimice* în funcţie de reactivitatea sa chimică, de elementele structurale sau mucusurile protectoare.

3. *Impermeabilitatea relativă a tegumentelor* cu stratul lor lipidic protector poate fi depăşită de substanţele cu mare liposolubilitate, de solvenţii organici care la rîndul lor pot transporta alte substanţe. De exemplu, benzenul determină resorbţia cutanată rapidă a unor toxice reputate ca tetraetilul de plumb sau paration.

4. *Legarea toxicului* pătruns în circulaţie de către acceptorii proteici, cu rol de „silent receptor". De exemplu, primele doze de anticolinesterazice resorbite sînt captate în circulaţie de către pseudocolinesterazele serice. În acest mod se previne inhibiţia prematură a acetilcolinesterazei de la nivelul joncţiunii neuro-musculare, protejînd-o.

Constatăm deci faptul că în atingerea unui nivel de concentraţie toxică în biofaza receptorilor „ţintă" intervin o multitudine de fenomene care ţin de natura substanţei, proprietăţile ei, calea de pătrundere, capacitatea de apărare a organismului etc.

De aceea doza toxică variază de la individ la individ. În funcţie de efectul toxic care se urmăreşte în experimentarea pe animale, doza toxică poate fi „letală" (D. L.), „subletală", sau „incapacitantă" (D. I.). Pentru a exclude această variabilitate biologică toxicitatea unei substanţe se caracterizează, în general, prin „DL-ul 50", ceea ce înseamnă doza care a produs 50% mortalitate, în condiţii experimentale. Aceasta se exprimă în mg/kg şi variază în funcţie de tipul şi specia de animal folosit. Ea reflectă numai orientativ toxicitatea la om.

Pentru om, atît cantităţile de substanţă cît şi concentraţiile sanghine pot fi, în funcţie de efectul produs, „terapeutice", „toxice" sau „letale". În condiţiile activităţii toxicologice moderne, orice comă toxică exogenă fără reacţie imediată de trezire trebuie să beneficieze de determinarea cantitativă a concentraţiei sanguine de toxic. Aceste valori trebuie ur-

Scanned with OKEN Scanner

mărite în dinamică, reprezentînd cel mai bun test de eficienţă a mijloacelor de îndepărtare a toxicului. În acelaşi timp, procedeul reprezintă singurul criteriu ştiinţific unanim acceptat pentru stabilirea indicaţiei unor măsuri terapeutice speciale, pentru constituirea loturilor de cercetare etc.

Concentraţiile sanguine de toxic asigură atingerea unor concentraţii tisulare în vecinătatea „receptorilor ţintă". Aceste concentraţii se pot cu greu determina sau calcula, prin manevre laborioase de extracţie, folosindu-se fragmente de ţesut adipos, de muşchi, eritrocite, material necroptic. În schimb, valorile concentraţiei tisulare, interpretate prin raportare la cantitatea şi calitatea receptorilor „ţintă", sînt indicatorii cei mai fideli de toxicitate şi de gravitate a intoxicaţiei.

După cum am anticipat, pînă la echilibrarea dintre ţesut şi doza de toxic administrată, se produc fenomene farmacocinetice succedate dinamic. Ele se integrează într-o evoluţie clinică a intoxicaţiilor acute care cuprinde :

— *Perioada de inducere* a efectului toxic (de la debut şi pînă la atingerea concentraţiei toxice din mediul intern). Această perioadă este dominată de *efectele farmacologice* ale substanţei, importante pentru diagnostic.

— *Perioada de menţinere* sau aprofundare a efectului toxic (determinată de raportul dintre doza absorbită şi timpul de acţiune a toxicului sau, mai exact, dintre concentraţia circulantă şi timpul de persistenţă a acesteia). Acum domină *efectele toxice.*

— *Perioada de regresie* (după scăderea concentraţiilor sub nivelul toxic).

Recunoaşterea şi aprecierea clinică a efectelor toxice specifice sau nespecifice sînt obiective majore ale terapeutului toxicolog, pentru deciderea şi efectuarea protocolului terapeutic logic şi ştiinţific. După tipul afectării, efectele toxice sînt în principiu „efecte funcţionale" şi „efecte lezionale". Efectele funcţionale au caracter de evolutivitate cu agravare reciprocă. Ele pot fi „specifice şi directe" sau „nespecifice şi indirecte".

Pe baza aprecierii acestor elemente, perioada „de menţinere" („de stare") se subîmparte în 4 faze posibile :

— faza primară, de afectare funcţională specifică a unor sisteme şi organe, cu posibilitatea reversibilităţii integrale a funcţiilor organismului ;

— faza secundară, de afectare funcţională specifică a unor sisteme şi organe, cu posibilitatea reversibilităţii integrale a funcţiilor organismului ;

— faza secundară, de afectare funcţională specifică şi nespecifică cu progresivitate spontană, impunînd necesitatea *terapiei intensive* ;

— faza terţiară, de alterare funcţională intricată cu alterări lezionale localizate sau difuze, implicînd posibilitatea recuperării limitate şi cu sechele ;

— faza cuaternară de alterări morfologice ireversibile, incompatibile cu viaţa.

Înţelegerea perioadelor şi dinamicei afecţiunii — prin care intoxicatul trece spontan, dacă nu se iau măsurile terapeutice adecvate contracarării sau prevenirii progresivităţii — are o mare importanţă practică în dirijarea terapiei intensive.

Scanned with OKEN Scanner

Organismul interferă cu aceste faze în mod diferențiat :

— în faza de alterare funcțională specifică interferă mulțumită mijloacelor de apărare și de bioinactivare metabolică sau excretorie ;

— în faza de alterare funcțională specifică și nespecifică cu progresivitate spontană, intră în acțiune sistemele fiziologice de reechilibrare specifice diferitelor sisteme și organe, acestea fiind depășite rapid ;

— în faza de alterare mixtă funcțională și lezională, determinante sînt resursele metabolice de conservare celulară și rezervele funcționale ;

— în faza de alterare lezională ireversibilă pot rămîne în funcție numai unele dintre organele vitale.

Terapeutul trebuie să intervină în mod logic și prospectiv în fiecare dintre aceste faze, punînd accent pe reechilibrarea funcțională, în paralel cu eliminarea toxicului din organism.

Înaintea deciziei terapeutice se impune deci evaluarea stadiului în care bolnavul se află, a sensului evoluției, a gravității evoluției. Nu este cazul să luăm în discuție semnele clinice și paraclinice de apreciere a funcțiilor vitale și a echilibrelor biologice. Trebuie să ne referim la aspectul cel mai dificil de definit la un bolnav intoxicat — profunzimea comei. Criteriile de gradare a comei, elaborate de neurologi (ca de exemplu criteriile Arseni) sînt bazate pe evoluția comelor posttraumatice și sînt valabile în special la acestea. Dechaume și Jovel stabilesc un sistem simplu de apreciere și codificare a gradului de afectare cerebrală care are avantajul de a putea codifica și evoluția dinamică a comei. Acest sistem are aplicabilitate generală, fiind, în același timp, cel mai adecvat comelor toxice.

Autorii folosesc pentru aprecierea profunzimii comei patru parametri funcționali : perceptivitatea, reactivitatea nespecifică, reacția la durere și reactivitatea vegetativă. Modul de investigare este simplu (tabelul nr. 35).

Perceptivitatea se caracterizează prin aprecierea orientării în timp și spațiu, capacitatea de a efectua mintal un calcul aritmetic simplu, aptitudinea de a executa un ordin simplu, clipirea la amenințarea cu degetul. Dacă bolnavul știe unde se află, data, ziua etc. se notează cu P 1. Cînd el nu este orientat, dar execută un calcul de tipul 2 + 3 este considerat obnubilat și se notează cu P 2. Dacă nu poate executa calculul, dar răspunde la comenzi elementare este considerat a fi în stare de torpoare și se notează cu P 3. Dacă bolnavul nu execută comenzi, dar clipește la amenințarea cu degetul dus în direcția pupilei se consideră în comă superficială și se notează cu P 4. Dacă nu are nici un mod de comunicare cu lumea exterioară se notează cu P 5 și este considerat în comă.

Reactivitatea nespecifică se caracterizează prin capacitatea de orientare la zgomotul produs de pocnirea degetelor și reacția de trezire. Dacă bolnavul își îndreaptă ochii spre locul zgomotului se notează R 1 și se interpretează ca avînd intactă funcționalitatea diencefalică. Dacă bolnavul nu se orientează la zgomot, dar deschide ochii și îi menține un timp deschiși se notează cu R 2 și se interpretează ca avînd sistemul reticular activator ascendent Mo-

Scanned with OKEN Scanner

ruzzi-Magoun în stare de activitate. Dacă bolnavul nu reacționează deloc se notează cu R 3.

Reacția la durere se investighează prin ciupirea tegumentelor, a mamelonului sau prin compresiunea bilaterală a nervului facial în spatele condililor mandibulari (manevra Pierre Marie-Foix de evidențiere a paraliziei faciale). Dacă bolnavul răspunde prin geamăt, grimasă, mimică specifică sau se apără, se notează prin D 1. Dacă bolnavul nu reacțio-

Tabelul nr. 39. CLASIFICAREA COMELOR (după Dechaume și Jovel)

PERCEPTIVITATEA : cod P. (1—5)

Teste	Orientarea în timp și spațiu (an, zi, loc)	Calcul mental simplu (adunare, scădere)	Executarea de comenzi elementare	Clipirea la amenințarea cu degetul
P 1 — Conștient	+	+	+	+
P 2 — Obnubilare	—	+	+	+
P 3 — Torpoare	—	—	+	+
P 4 — Comă vigilă	—	—	—	+
P 5 — Comă	—	—	—	—

REACTIVITATEA NESPECIFICĂ : cod R. (1—3)

Teste	Orientare la zgomot (pocnitul degetelor)	Reacție de trezire la zgomot
R 1 — Funcționalitate diencefalică prezentă	+	+
R 2 — Funcționalitatea sistemului reticulat activator ascendent	—	+
R 3 — Comă gradul II—IV.	—	—

REACȚIA LA DURERE : cod D. (1—4).

Teste	Geamăt, apărare orientată, promptă, mimă specifică netă	Reacție de trezire prin deschiderea ochilor	Mimă discretă Ușoară retracție a membrului
D 1 — Integrare talamică	+	+	+
D 2 — Superficializare (comă superficială)	—	+	+
D 3 — Comă gradul II	—	—	+
D 4 — Comă gradul III—IV.	—	—	—

REACTIVITATE VEGETATIVĂ : cod V (1—2).

Teste	Răspuns cardiovascular prin creșterea alurii ventriculare și/sau a tensiunii arteriale la stimuli nociceptivi profunzi	Răspuns respirator prin creșterea frecvenței la stimuli nociceptivi profunzi
V 1 — Funcționalitate vegetativă	+	+
V 2 — Comă gr. IV.	—	—

SPECIFICAȚII : — Testele se execută BILATERAL !
— În come se vor mai menționa : semnul Babinski; reflex fotomotor ; reflex cornean, tuse, deglutiție; tonus muscular.

nează prompt, dar se trezește se notează cu D 2. Cînd bolnavul efectuează numai un gest discret de retragere a membrului sau de mimă discretă, prin D 3. Dacă nu prezintă nici un răspuns la excitațiile dureroase se notează cu D 4 și se interpretează ca fiind vorba despre o perturbare funcțională mezencefalică sau a sistemului difuz de protecție talamică descris de Jaspers.

Reactivitatea vegetativă se caracterizează urmărind aliura ventriculară și frecvența respiratorie, în urma aplicării unor stimuli dureroși profunzi. Dacă se înregistrează un răspuns de creștere se notează cu V 1, iar dacă nu apare nici o modificare se notează cu V 2 și se interpretează ca o interferare majoră a neuronilor protuberențiali.

Amploarea măsurilor terapeutice este determinată direct de gravitatea și stadiul comei toxice. În general se iau două categorii de măsuri : măsuri nespecifice de reechilibrare funcțională și măsuri specifice toxicologice.

Măsurile de reechilibrare funcțională și de asigurare a funcțiilor vitale sînt primordiale și cu atît mai importante cu cît stadiul evolutiv al comei toxice este mai profund. Rezolvarea rapidă a acestor obiective creează siguranța și liniștea efectuării manevrelor toxicologice specifice.

Nu este momentul să reamintim aici toate măsurile și procedeele de reechilibrare respiratorie, cardio-circulatorie, hidro-electrolitică, acido-bazică etc. Nu vom insista decît asupra unor aspecte particulare terapiei intoxicațiilor acute.

În ceea ce privește funcția respiratorie, datele clinice atent observate, elementele anamnestice și toxicologice, precum și cele paraclinice trebuie să ne determine să încadrăm bolnavul în una dintre marile sindroame respiratorii, pentru a putea institui un tratament urgent și eficace :

— insuficiența ventilatorie obstructivă care reclamă asigurarea libertății căilor aeriene, bronșioliză farmacologică, oxigenoterapie, presiune finală expiratorie pozitivă etc. ;

— insuficiența ventilatorie restrictivă ce necesită ventilația mecanică, aspirația bronșică în caz de atelectazie etc. ;

— insuficiența ventilatorie centrogenă care reclamă ventilație mecanică ;

— insuficiența pulmonară de distribuție care reclamă dezobstrucție bronșică și creșterea fracției de oxigen inspirat ;

— insuficiența pulmonară de difuzie care reclamă ventilația mecanică la parametrii excepționali : presiuni pozitive continue, frînă expiratorie, creșterea raportului inspir/expir, folosirea de volume-minut/mari, fără creșterea frecvenței, sau oxigenoterapie hiperbară intermitentă la 4-6 ore, iar în cazuri excepționale — oxigenarea extracorporeală ;

— insuficiența pulmonară de șunt, frecvent asociată cu celelalte modificări, ce reclamă folosirea presiunilor expiratorii finale pozitive, oxigenoterapie hiperbară etc. ;

— insuficiența respiratorie de transport prin blocarea hemoglobinei de către oxidul de carbon sau de către toxinele methemoglobinizante, necesitînd antidotism specific ;

— insuficiența respiratorie de transport prin hemoliză acută produsă cel mai frecvent de către veninuri ;

Scanned with OKEN Scanner

— insuficienţa respiratorie de utilizare celulară produsă cel mai adesea prin blocarea lanţului citocromic de către cianuri sau hidrogenul sulfurat ori prin blocarea ciclului Krebs de către ceto-acizi.

Ultimele trei sindroame respiratorii pot fi rapid rezolvate prin măsuri antidotice specifice, asupra cărora vom reveni.

Sindromul clinic respirator cel mai redutabil este aşa-numitul „edem pulmonar acut interstiţial nehemodinamic, de etiologie toxică" care se încadrează în clasa „hipoxemiilor refractare". Elementele fiziopatologice dominante sînt şuntul pulmonar, mal-distribuţia şi mal-difuzia datorate atelectaziilor diseminate, edemului interstiţial şi bronşic, blocării producerii surfactantului de către pneumocitele tip II care degenerează şi microtrombozele vasculare pulmonare diseminate. Sindromul poate fi încadrat fiziopatologic în clasa „pulmonului de şoc", care are caractere comune şi beneficiază de acelaşi tratament. Reamintim importanţa ventilaţiei mecanice cu PEEP, dezobstrucţiei bronşice cu Mistabron, lavajului bronşic, heparinizării şi administrării sistematice de soluţii anti-sludge (Dextran-heparină), de albumină umană etc.

Circumstanţele etiologice cele mai frecvente prin care se produce intoxicaţia ar fi : inhalaţia de vapori acizi, oxicarbonismul acut, inhalaţia de halogeni, de paraquat sau alte pesticide, de gaze menajere. Frecvent sindromul se complică asociindu-se cu coagulopatia de consum. De aceea heparinizarea se impune din primul moment. Antibioterapia de protecţie este obligatorie.

În ceea ce priveşte funcţia cardiocirculatorie, se are în vedere iniţial caracterizarea funcţională a celor trei sectoare cu importanţă primordială : caracterizarea funcţiei cardiace, a umplerii venoase şi a circulaţiei capilare. Nu ne vom adresa cu nici o măsură terapeutică tensiunii arteriale, chiar dacă aceasta este prăbuşită, pînă nu avem certitudinea ameliorării parametrilor de mai sus. De aceea se începe cu măsurile de umplere vasculară, de stimulare a inotropismului sau corijarea tulburărilor de ritm şi de conducere, combaterea acidozei şi hipoxemiei, deschiderea microcirculaţiei cu Hydergin, cortizon şi soluţii anti-sludge, după cum este cazul. Lipsa răspunsului hemodinamic la aceste măsuri corect efectuate semnifică doze mari de toxic şi indică măsuri speciale de epurare (hemodializă, hemoperfuzie etc.). Folosirea aminelor vasopresoare trebuie să rămînă o măsură de circumstanţă, de scurtă durată, pînă la epurarea activă. Dependenţa catecolică înseamnă deseori un prognostic letal.

Trebuie să se insiste asupra monitorizării cardiace, în scopul decelării tulburărilor electro-fiziologice.

Decelarea fenomenelor de hiperexcitabilitate ventriculară cu extrasistolie, bigeminism etc. impune un tratament prompt. În cazul intoxicaţiilor cu solvenţi organici, cu produşi halogenaţi ai hidrocarburilor (cloroform, tetraclorură de carbon etc.) se instituie perfuzie continuă cu xilină, la un ritm de 1-2 mg/min. În intoxicaţiile acute cu agenţi betastimulanţi de tip Isuprel (Bronhodilatin) se administrează în perfuzie continuă Inderal (propranolol). 5 mg/250 ml glucoză (tatonînd ritmul). Ambele droguri sau difenilhidantoina (Dihidanul) pot fi folosite în

Scanned with OKEN Scanner

intoxicaţiile digitalice, chiar dacă bolnavul a fost atropinizat pentru bradicardie.

Decelarea fenomenelor de hipoexcitabilitate miocardică cu tulburări de conducere sau de repolarizare impun ca pe fondul soluţiei repolarizante (glucoză-insulină-potasiu) să se administreze în perfuzie lactat de sodiu 1/6 M şi THAM 0,3 M, 3-4 mEq/kg.

Aceste fenomene apar frecvent în intoxicaţiile acute cu antipaludice de sinteză, chinină, chinidină, aconitină, imipramină, Teperin, chiar dacă bolnavul este conştient şi, uneori, după o lungă perioadă de impregnare miocardică (în special cu antidepresoare triciclice).

Terapia toxicologică specifică vizează în particular scăderea cantităţii de toxic din organism şi a timpului său de acţiune asupra organismului. Obiectivele cele mai importante sînt :

1. Îndepărtarea toxicului de la poarta de intrare.
2. Îndepărtarea toxicului din circulaţie.
3. Inactivarea toxicului circulant.
4. Deblocarea receptorilor specifici.
5. Antagonizarea efectelor specifice ale toxicului.
6. Stimularea mecanismelor celulare de protecţie.

Indepărtarea toxicului de la poarta de intrare este cea mai veche şi poate cea mai utilă dintre măsurile de prim ajutor ce se dau în intoxicaţii. Chiar omul antic a înţeles necesitatea autoexcizării locului unde a suferit o muşcătură de viperă sau provocarea vărsăturii în caz de ingestie de toxice. Nici una dintre măsurile moderne de epurare toxicologică nu au diminuat din importanţa acestor procedee. Efectuarea lor constituie prima condiţie a succesului terapeutic, iar neglijarea, prima cauză de eşec.

Cele mai importante măsuri de îndepărtare a toxicului de la poarta de intrare sînt : îndepărtarea fizică ; neutralizarea fizico-chimică ; decorporarea. Acestea vor fi tratate separat şi în detaliu în prezentul volum

Reamintim că îndepărtarea fizică înseamnă spălarea cu soluţii apoase a suprafeţelor de absorbţie, a pielii şi a mucoaselor interne (operaţia de spălare trebuie să nu producă iritaţie prin contact cu mucoasa conjunctivală).

Neutralizarea fizico-chimică a toxicului la poarta de intrare se realizează prin soluţii care datorită pH-ului propriu, a unor reactivi sau a unor particule cu capacitate adsorbantă sau chelatoare denaturează ori blochează toxicul absorbabil.

De regulă aceste două metode se asociază.

Unele toxice se neutralizează rapid în mediul alcalin. De exemplu, aşa sînt substanţele organo-fosforice, organo-clorurate, acizii slabi, esterii hidrolizabili. Altele, ca de exemplu barbituricele şi salicilaţii, ionizează puternic şi nu se mai pot resorbi din stomac.

Alcalinizarea tegumentelor se face cu soluţii de săpunuri, detergenţi alcalini, crezoli, cloramine, ape amoniacale.

Soluţia pentru lavajul gastric se realizează cu bicarbonat pînă la saturare. Pentru mucoasa respiratorie şi conjunctivală se folosesc numai soluţii de bicarbonat 5%.

La soluţia alcalinizată pentru lavajul gastric se asociază de obicei cărbune activ sub formă de pulbere

Scanned with OKEN Scanner

emulsionată, avînd în vedere activitatea de adsorbant nespecific (30—50 g).

Deşi utilitatea lavajului gastric este maximă în primele 4-6 ore de la ingestie, ea rămîne o metodă eficientă şi la 24 ore — 48 ore de la debut. La examenele necroptice se găsesc frecvent depozite masive de toxice ca pesticide sau barbituricele şi la un număr mai mare de zile de la ingestie.

Există un consens unanim ca lavajul gastric să fie efectuat în orice caz de *comă toxică* numai după prealabila intubaţie traheală, pentru prevenirea sindromului Mendelson.

Decorporarea este metoda prin care anumite toxice se încorporează într-o masă de substanţă cu proprietăţi adsorbante care, realizînd un bolus păstos masiv, se elimină pe cale digestivă. Metoda este practicată curent pentru substanţele toxice radioactive de tipul Stronţiului sau Radiului, dar poate fi extinsă şi la substanţele organo-fosforice, compuşii organici ai mercurului, plumbului sau arsenicului. Amestecul decorporant se realizează printr-o emulsie hidrofilă de arginat 3-6‰, care poate fi alcalinizată cu bicarbonat ; el are ca adjuvanţi cărbune activ sau proteine animale.

Indepărtarea toxicului din circulaţie se realizează prin diferite metode, care, în ordinea eficienţei şi a utilităţii practice, sînt :

— diureza osmotică pentru toxicele eliminabile renal sau diureza forţată cu volume mari ;

— ventilaţia mecanică pentru gaze şi toxice volatile ;

— oxigenoterapia hiperbară pentru oxidul de carbon ;

— hemodializa pentru toxicele dializabile ;

— hemoperfuzia pentru toxicele adsorbabile pe cărbune activ ;

— exsanguino-transfuzia pentru toxicele hemolizante.

Diureza osmotică este indicată pentru orice intoxicaţie cu substanţe eliminabile renal, dar mai ales pentru cele care posedă capacitatea de a fi reabsorbite tubular. Creşterea diurezei scade liniar capacitatea tubulară de reabsorbţie. Metoda se bazează pe capacitatea substanţelor osmotic-active eliminate urinar ca, odată cu antrenarea apei, să antreneze şi toxicele sau metaboliţii lor, din urina primară.

Creşterea aportului numeric de miliosmoli are ca rezultat mărirea eliminării renale a acestora peste valoarea fiziologică de 800-1 200 mOsm/zi, proveniţi din secvenţele metabolice. În acest fel, osmolaritatea sanguină se păstrează la limita fiziologică de 308 mOsm/zi, pe care o poate depăşi numai tranzitor. Dacă ritmul aportului de soluţii hiperosmolare depăşeşte pe cel al eliminării renale, în special pentru substanţele nemetabolizabile, au loc creşteri prelungite de osmolaritate plasmatică şi interstiţială. Acestea determină transferul de apă din sectorul celular, în special cerebral, ducînd la o deshidratare periculoasă. De aceea diurezele osmotice nu trebuie să depăşească volume de 6 l/24 ore la femei şi 8 l/24 ore la bărbaţi. Prelungirea diurezei osmotice poate duce la modificări histologice renale de tip „nefroză osmolară“ caracterizată prin „umflarea“ celulelor tubulare epiteliale supraîncărcate cu molecule osmotic active.

Urina obţinută are o osmolaritate apropiată de a plasmei (cca 400-450 mOsm) şi o densitate redusă (cca 1 012-1 016). Ea conţine o cantitate

Scanned with OKEN Scanner

redusă de ioni de sodiu, mecanismele renale de conservare a capitalului sodic rămînînd active. Cantitatea importantă de ioni de potasiu pe care îi conţine determină însă pericolul hipopotasemiei. De aceea la fiecare litru de soluţie hiperosmolară se vor adăuga 30 mEq K^+.

Substanţele folosite pentru diureza osmotică sînt : glucoza 10% (0,6 molar, 600 mOsm/l), glucoză 20% (1,2 molar, 800 mOsm/l), manitolul 10% (0,6 molar, 600 mOsm/l), manitolul 15% şi 20%, ureea 30% (5 molar, 5 000 mOsm/l).

Glucoza este un diuretic mediocru pentru că nu rămîne în spaţiul extracelular, poate supraîncărca celule dacă se asociază cu insulină, se reabsoarbe tubular parţial şi este metabolizabilă.

Ureea constituie un element neindicat în diurezele osmotice rapide pentru că difuzează în celule (produce iniţial deshidratare celulară puternică urmată de umflarea celulei prin hiperhidratare). Fenomenul acesta se numeşte „rebound".

Manitolul devine cel mai util întrucît este foarte puţin metabolizat, se distribuie în totalitate extracelular, în special în sectorul plasmatic, nu este iritant venos şi nici necrozant paravenos.

Bicarbonatul de sodiu în soluţie 14% se asociază atunci cînd este indicată alcalinizarea urinară. Prin aceasta se scade reabsorbţia acizilor slabi ca barbituricele, salicilaţii, derivaţii de pirazolon, sulfamidele.

Pentru diureza osmotică simplă se administrează perfuzii în secvenţa următoare : 500 ml manitol 10% ; 500 ml soluţie electrolitică ; 500 ml glucoză 5% ; 500 ml soluţie electrolitică.

Acest set se poate repeta la fiecare 4-8 ore, în funcţie de rezultatul obţinut în evoluţia bolnavului. Separat se vor adăuga 10, 20, 30 mEq de K^+ la litru de soluţie perfuzată. Ritmul de perfuzie va fi de 500 ml pe oră sau mai mult, în raport cu volumul de urină excretat. Totalul de lichid perfuzat în 24 ore este de 8-12 l [1], cantitatea depinzînd de volumul de urină excretat. Zilnic se va face bilanţul între lichidele intrate şi cele ieşite. Dacă în primele ore nu se obţine o diureză satisfăcătoare, ritmul perfuziei se încetineşte şi se administrează furosemid i.v. Dacă şi după furosemid răspunsul este nesatisfăcător, aplicarea hemodializei sau a hemoperfuziei se impune.

Diureza osmotică poate fi simplă, aşa cum s-a arătat anterior, sau combinată cu alcalinizarea sau acidifierea urinei, aceasta pentru a spori ritmul de eliminare a unor substanţe, care în mediu alcalin sau acid se elimină mai uşor. În scopul alcalinizării se adaugă bicarbonat de sodiu în perfuzie. Astfel pH-ul urinei se menţine la valori de 7,8-8,5 ; în mod concret se vor introduce : în prima oră 60 mEq $NaHCO_3$, în a doua oră 40 mEq, în a treia oră 20, în a patra oră şi în următoarele se adaugă cîte 20 mEq, în funcţie de valorile de pH găsite în urină. Desigur că, în stările de şoc, cantităţile de bicarbonat se vor spori şi nu va fi neglijat faptul că o alcalinizare excesivă poate duce la o depresiune respiratorie, hipopotasemie şi hipoglicemie. Pentru acidifiere se adaugă în soluţiile de perfuzie clorură de amoniu sau clorhidrat de lizină. pH-ul urinei trebuie menţinut între 5,5 şi 5. Astfel, la primul litru de perfuzat se introduc 1,5 g (28 mEq) clorură de amoniu şi se urmăreşte pH-ul urinar. Dacă acesta nu a atins valoarea dorită, la următorul litru

Scanned with OKEN Scanner

se introduce o altă cantitate de 1,5 g clorură de amoniu ș.a.m.d. În caz de insuficiență renală nu se va folosi clorura de amoniu. În tabelul de mai jos redăm substanțele care beneficiază sau nu de alcalinizarea sau acidifierea urinei în procesul de eliminare renală.

Tabelul nr. 40. EFECTUL MODIFICĂRII pH-ului URINAR ASUPRA ELIMINĂRII UNOR SUBSTANȚE TOXICE PRIN DIUREZĂ OSMOTICĂ

Substanța	Se elimină pe cale urinară	Ritmul eliminării este favorizat de pH-ul urinei	
		Alcalin	Acid
Alcool etilic	da	da	—
Alcool izopropilic	da	da	—
Alcool metilic	da	da	—
Amfetamină	da	—	da
Anilină	da	—	—
Barbiturice	da	da	—
Bromuri	da	—	—
Diazepine	da	—	—
Chinină	da	—	da
Cloral hidrat	da	—	—
Etilen glicol	da	—	—
Fenacetină	da	—	—
Fluoruri	da	—	—
Hidrazidă	da	—	—
Litium	da	—	—
Meprobamat	da	—	—
Paraldehidă	da	—	—
Penicilină	da	—	—
Primidonă	da	—	—
Salicilați	da	da	—
Streptomicină	da	—	da
Stricnină	da	—	—
Sulfamide	da	da	—

Soluția de perfuzat pentru diureza osmotică alcalizantă este bine să se realizeze în următoarele proporții : 1/3 glucoză 10% ; 1/3 manitol 10% ; 1/3 bicarbonat sodic 14‰ ser fiziologic sau soluții polielectrolitice.

Diureza osmotică alcalinizată nu se folosește în intoxicațiile cu substanțe bazice de tipul hidrazidei sau aminelor (amfetamină, imipramină).

Diureza forțată cu volume mari presupune asocierea la soluții hiperosmolare de soluții „izotonice" polielectrolitice, concomitent cu administrarea intermitentă de furosemid. Acesta din urmă scade capacitatea de transport a sodiului în porțiunea dilatată a ansei Henle, provocînd eliminarea sodiului și, concomitent cu acesta, a apei.

Astfel se realizează o diureză mixtă, osmotică și salină.

Se are în vedere obținerea unei diureze constante de 500-1 500 ml/oră, fără pertubarea echilibrului hidro-electrolitic. Dezideratul este posibil de realizat, deoarece nu au loc creșteri abrupte de osmolaritate extracelulară.

Apare posibilă obținerea unei diureze mari (de maximum 1 500 ml/oră), în medie de 750 ml/oră, pentru o lungă perioadă de timp (chiar zile). Conservarea capitalului potasic este posibilă cu un aport de numai 120 mEq/zi. Sodiul administrat este în totalitate eliminat.

Soluțiile electrolitice folosite sînt : soluția NaCl 0,9%. Cea mai echilibrată soluție este Ionosterilul Fresenius, dar necesită în cazul nostru suplimentare de KCl.

Inițial se administrează rapid 1 000-1 500 ml NaCl, după care se injectează 40 mg furosemid. Ulterior, ritmul perfuziei se va menține egal cu ritmul diurezei. Diureza

Scanned with OKEN Scanner

poate fi păstrată la valorile dorite prin administrarea de 5 mg/oră furosemid şi 5-6 mg/oră manitol (valori medii).

Deşi pierderile urinare de electroliţi sînt uşor de prevăzut este necesar a se face un bilanţ hidroelectrolitic la fiecare 12-24 ore. Dezechilibrele care se produc sînt minore şi uşor de corectat.

Ventilaţia mecanică este indicată ca metodă de epurare în toate tipurile de intoxicaţii acute cu gaze toxice sau cu substanţe volatile. Eficienţa este cu atît mai mare cu cît toxicul este mai puţin metabolizabil, mai inert chimic, ventilaţia este instituită mai curînd şi practicată mai corect, după calculul ventilaţiei alveolare. Hiperventilaţia care se poate institui va fi realizată în volum şi nu în frecvenţă, şi nu trebuie să producă o hipocapnie majoră.

Tipurile de toxice care beneficiază de eliminarea pulmonară sînt :

— anestezicele : eterul, cloroformul, kelenul, tricloretilena, halotanul etc. ;

— hidrocarburile şi derivaţii lor halogenaţi ;

— solvenţii organici : acetona, tetraclorura de carbon ;

— alcoolii şi eterii volatili ;

— alcaloizii naturali volatili : mentolul, eugenolul ;

— oxizii de carbon, de azot etc.

Viteza eliminării pulmonare este determinată de solubilitatea lor în sînge, de liposolubilitate, de tipul legăturilor cu receptorii.

Oxigenoterapia hiperbară (OHB) constituie o metodă modernă de administrare a oxigenului pur la presiuni mai mari decît presiunea atmosferică. Efectul primar al administrării oxigenului la 2-3 atmosfere absolute (ATA) este acela de creştere concomitentă a presiunii parţiale a oxigenului în sînge şi în ţesuturi.

Ca urmare a acestui fapt, cinetica reacţiei de legare a oxigenului de acceptorii circulanţi sau tisulari creşte exponenţial. În consecinţă, indiferent de raportul de afinitate faţă de receptori între oxigen şi alţi compuşi competitivi, la o presiune parţială de peste 2 000 torri, oxigenul poate debloca aceşti receptori.

Receptorul circulant pentru care oxigenul şi oxidul de carbon competiţionează este hemoglobina. Ea poate fi rapid şi eficient deblocată prin OHB, ritmul de reducere al carboxihemoglobinei fiind de aproximativ 1% pe minut, faţă de ritmul spontan de deblocare de 0,05%. Asupra methemoglobinei efectele sînt mult mai slabe, în absenţa antidoţilor. În prezenţa antidotismului specific, deblocarea devine accelerată.

Avînd în vedere aceste consideraţii, administrarea oxigenului sub presiune este considerată în coma oxicarbonică o metodă antidotică, cît şi una de epurare. Concomitent ea are şi un rol de antagonizare a efectelor posthipoxice cerebrale, miocardice, hepatice, precum şi efecte vasoconstrictorii cerebrale şi, implicit, antiedem cerebral.

Hemodializa este o metodă rapidă de epurare a toxicelor cu moleculă mică (sub 600 greutatea moleculară) care nu se leagă covalent de structurile proteice sau proteinele circulante.

Criteriile standard pentru aplicarea dializei în procesul de epurare toxicologică, după Schreiner, sînt :

1) Drogul trebuie să fie dializabil şi să prezinte un clearance de dializă (dializanţă) rezonabil.

Scanned with OKEN Scanner

2) El este necesar să fie destul de bine distribuit în compartimentele fluide accesibile ale organismului (plasmă, lichid interstiţial) sau în compartimentele care se echilibrează rapid cu acestea.

3) Drogul să nu fie legat de proteine sau de constituente celulare şi să nu fie concentrat în spaţii greu accesibile (seroase, LCR).

4) Concentraţiile sanguine să fie destul de mari pentru a motiva metoda şi a crea un gradient de dializă, iar durata expunerii la drog, sub 24 ore.

5) Cantitatea dializată de drog să reprezinte o proporţie semnificativă din doza totală ingerată.

6) Condiţiile fiziopatologice care impietează epurarea pe cale renală sau hepatică, ca hipotensiunea severă sau şocul, impun efectuarea de urgenţă a hemodializei.

7) Determinarea în circulaţie de produşi potenţiali nefrotoxici de tipul metalelor grele, a tetraclorurii de carbon etc. impun efectuarea hemodializei în scop epurativ din primele ore.

8) Afectarea majoră a organelor vitale în contextul concentraţiilor mari de toxic circulant indică efectuarea hemodializei.

9) Determinarea de concentraţii toxice letale în plasmă, perspectiva epurării prea lente a căilor fiziologice ducînd la prelungirea comei, factorii agravanţi coexistenţi, deteriorarea clinică progresivă sub celelalte mijloace de epurare şi anamneza unei ingestii de cantităţi potenţial letale de drog constituie tot atîtea indicaţii pentru hemodializă.

Nu vom insista asupra consideraţiilor tehnice, dar vom reaminti faptul că şedinţa de hemodializă trebuie să dureze 4-6 ore, baia de hemodializă să fie schimbată la fiecare 2 ore, soluţia băii să fie echilibrată ionic cu plasma, fluxul sanguin în circuit să fie cît se poate peste 200 ml/min.

Drogurile cu dializanţa cea mai mare aparţin următoarelor clase :

— Antibiotice : streptomicina (peste 16 ml/min.), Kanamicina, Nitrofurantoina şi mai ales *Isoniazida* (24-49 ml/min.).

— Barbiturice : Secobarbitalul, Pentobarbitalul (85 ml/min), Amobarbitalul (95 ml/min), Fenobarbitalul (peste 100 ml/min.) etc.

Alte psihotrope : Glutetimida (50 ml/min.), Difenilhidantoina, Etclorvinolul, Clordiazepoxidul, Bromurile (peste 100 ml/min.).

Celelalte toxice dializabile au dializanţă puţin semnificativă faţă de clearance-ul renal, dar indicaţia de hemodializă se menţine în cazul drogurilor sau substanţelor chimice potenţial nefrotoxice sau cu toxicitate ridicată : alcoolul metilic, etilen-glicolul, metalele grele (fierul, mercurul, plumbul, arsenul, cadmiul), tetraclorura de carbon, fluorura de sodiu, ciclofosfamida, fluorouracilul, metotrexatul, Amanita phaloides, anilina, chinina.

Nivelurile sanguine la care trebuie pusă indicaţia de hemodializă sînt pentru toxicele cele mai uzuale următoarele :

Fenobarbital — 400 mg% ; Meprobamat — 200 mg ; Metanol — 1 g% ; Bromuri — 1 g%.

Hemoperfuzia este o metodă de epurare extrarenală care se realizează prin trecerea sîngelui printr-un cartuş filtrant ce are în interior granule de cărbune activ, învelite într-o membrană microscopică de silicon. Suprafaţa de contact astfel

Scanned with OKEN Scanner

realizată este foarte mare. Capacitatea de legare a toxicului este cantitativ constantă pentru un cartuș și determinabilă în funcție de toxicul de epurat. Timpul de epurare este în general de 2-3 ore, pentru un cartuș. Eficiența sa maximă se determină în aceleași categorii de toxice psihotrope, ca și în cazul hemodializei ; în plus ea are capacitatea de a adsorbi amoniul și probabil și paraoxonul [1]. Metoda este încă foarte recent formulată ; în țara noastră ea a fost pusă în aplicare prima dată pe 28.05.1977. Această metodă este insuficient evaluată și pe plan internațional. Ea are avantajele de a putea ști exact cantitatea de toxic ce se poate extrage și de a fi efectuată pentru o mai lungă perioadă de timp decît hemodializa (în medie 6 ore), nu este nevoie de aparatură dificilă, este ușor de efectuat, nu perturbă echilibrul hidro-electrolitic și acido-bazic, nu interferă semnificativ cu proprietățile reologice ale sîngelui, nu produce hemoliză, heparinizarea poate fi continuă și ușor de întreținut. Are însă dezavantajul de a fi foarte scumpă.

Exsanguino-transfuzia rămîne indicată în intoxicațiille acute cu două categorii de toxice :

— Toxicele hemolizante în cazul unei hemolize puternice de pînă la un hematocrit de 20%. De exemplu, veninurile, metaldehida, paraciclorbenzenul, naftalina și substanțele methemoglobinizante de tipul anilinei, nitriților, nitrobenzenului sau cloraților.

— Toxicele nedializabile aflate în circulație la concentrații masive, mai ales în absența unor antidoți specifici.

Metoda trebuie aplicată în primele 3-5 ore, mai ales în cazul toxicelor nevolatile legate de hematii. Prezintă toate riscurile transfuziei masive cu sînge conservat. De aceea necesită investigații hematologice exacte, alcalinizare și diureză forțată efectuate concomitent, administrarea de calciu gluconic 2 g/litru sînge, prevenția complicațiilor etc.

După Hamburger o substituție egală cu 50% din volumul sanguin al pacientului înseamnă o substituție reală de 30% ; perfuzarea unei cantități egale cu volumul de sînge al pacientului înseamnă o substituție reală de 50%, iar dublul volumului său sanguin semnifică 87% substituție reală.

Prin exsanguino-transfuzie este bine a se realiza de fapt o hemodiluție cu hipervolemie la sfîrșitul procedurii, pentru prevenția complicațiilor hematologice și ameliorarea nutriției, a oxigenării și a condiției rheologice în microcirculație. În scopul menținerii hematocritului la 30-36% se administrează concomitent dextrani.

Inactivarea toxicului circulant se poate realiza numai prin măsuri antidotice de legare a toxicului în mod ireversibil sau de hidroliză a acestuia prin enzime specifice.

Legarea toxicului în circulație se poate face cu ajutorul a două tipuri de procedee :

— chelarea folosită în cazul metalelor toxice ;

— blocarea prin receptori silențioși — utilizată în intoxicațiile acute cu substanțe organo-fosforice.

Receptorii nespecifici și specifici care pot lega în circulație substanțele organo-fosforice sînt proteine neenzimatice și enzime de tipul pseudocolinesterazelor sau a altor este-

Scanned with OKEN Scanner

raze. În acest scop se pot administra preparate purificate de pseudoclinesterază, produse de firma Behring (un flacon de „Serrum-Cholinesteraze" este echivalent cu activitatea enzimatică din 500 ml plasmă). Aportul exogen de pseudocolinesterază activă se realizează cu succes şi prin administrarea de plasmă conservată şi redizolvată, care posedă aceeaşi activitate pseudocolinesterazică, ca şi sîngele. În primele 3-7 zile de la intoxicaţie se perfuzează o cantitate de 800-1 200 ml plasmă uscată şi redizolvată pe zi.

Hidroliza toxicelor prin enzime specifice nu a fost încă pusă în practică.

Antidotismul specific reprezintă măsura de contracarare *integrală* a efectelor toxice ale unei substanţe chimice.

Antidoţii sînt selectaţi dintre antagoniştii competitivi specifici cu acţiune terapeutică ridicată. Cei care nu competiţionează pentru „receptorul ţintă", dar interferă cu acelaşi „complex receptor funcţional" combat numai o parte dintre efectele toxicologice cele mai importante.

Chelatorii blochează toxicul în circulaţie inactivîndu-l.

Prezentăm, pentru edificare, lista principalilor antidoţi, antagonişti şi chelatori din arsenalul terapeutic toxicologic.

Tabelul nr. 41. PRINCIPALII ANTIDOŢI ANTAGONIŞTI ŞI CHELATORI

Substanţă	Tip farmacologic	Denumiri comerciale	Posologie căi admin.	Indicaţii toxicologice
Acid folinic	Antidot	Leucovorine	3-6 mg/zi max. 15 mg	Aminoptorină Ametopterină Metotrexat
Alcool etilic	Antidot	Etanol	1-4L, 5%/zi perfuzie	Alcool metilic
Aluminium fosfat	Antidot	Phosphalugel	QS per os	Acizi caustici
Albastru de metilen	Antidot	Idem	5-25 ml 1% i. v. lent	Substanţe methemolgobinizante, Cianuri
Atropina Calcitetracenat disodic	Antidot Chelator	Atropin EDTA calcic	4-10 mg. i .v 10 ml 5% în 250 ml NaCl 0,9%, 1-2 ori pe zi perfuzie	Organo-fosforice, Plumb, crom, corpi radioactivi
Desferioxamina	Chelator	Desferal	500 mg i.m. 2 ori/zi	Fier, cupru
Dimercaptopropanol	Chelator	Dimercaprol BAL	2-3 mg/kg/ doză i.m. 6 ori/zi (maximum)	Arsenic Mercur Aur Antimoniu
Dietilen-triamin-penta-acetic acid	Chelator	DTPA	1-2 g/zi i.v. lent	Plutoniu Crom, zinc
Edrofonium	Antagonist (neuro-musc.)	Tensilon	10-30 mg i.v.	Tubocurarine

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 41 — continuare

Substanță	Tip farmacologic	Denumiri comerciale	Posologie căi admin.	Indicații toxicologice
Gluconat de Ca	Antidot	Ca gluconic	1-4 g i.v.	Fluoruri Oxalați
Hidroxocobalamin	Antidot	Vit. B 12	1-4 g/i.v. ampule speciale 0,5 g	Cianuri
Hiposulfit de Na	Antidot	Tiosulfat de sodiu	50 ml 25% i.v. lent	Cianuri Oxidanți
Lactat de sodiu	Antagonist (conducere miocardică)	Idem	250 ml 112% perfuzie în 30-60 min. repetabil	Imipramină Chinidină Ajmalină Nivaquine Salicilați Amine cardiotrope
Levalorfan Naloxone	Antidot Antidot	Lorfan Narcan	1 mg i.v. 0,4 mg i.v.	Morfină și succedanee
N-alilnormorfină	Antidot	Nalorphine	5-10 mg i.v. repetabil	Opiacee Dextromoramid
Nitrit de sodiu	Antidot	Idem	10 ml i.v. 3%	Cianuri
Oxigen	Antidot	O_2 100%	OHB 2-3 ATA	CO
D-penicilamină	Chelator	Cuprenil	4 ori 250 mg/zi	Mercur organic Cupru
Pralidoximă	Antidot	PAM Contrathion	400 mg i.v. 200 mg i.v. i.m. max. 1 g/zi	Organofosforice
Tetracemat dicobaltic	Antidot	Kelocyanor	10 ml (300 mg) i.v. urmat de glucoză 10%	Cianuri
Tetracemat disodic	Antidot hipocalcemiant	EDTA sodic	10 ml (500 mg) în 250 ml. gluc.	Digitalină
Thionină	Antidot	Helthion Katalysin	20 ml. 2% i.v. repetabil	Methemoglobinizante
Albastru de toluidină	Antidot	Tolonium Blutene	1-8 mg/kg/zi în 500 ml ser fiziologic	Methemoglobinizante
Obidoximă	Antidot reactivator de colinesterază	Toxogonin Pirrangit	250-500 mg i.v. apoi 250 mg i.v.-i.m. la 6 ore	Organofosforice
Piridoxină	Antidot	Vit. B 6	500 mg. i.v.	Izoniazidă
Vitamina C	Antidot		1-3 g/zi	Methemoglobinizante
Vitamina K1	Antidot	Fitomenadion	4 ori 50 mg/zi i.v.	Cumarinice

Scanned with OKEN Scanner

După cum se remarcă numai o serie de tipuri de substanţe beneficiază de existenţa unor antidoţi specifici. În intoxicaţiile acute cu aceste tipuri de substanţe, antidotismul specific constituie baza terapeutică a recuperării funcţionale şi lezionale.

Stimularea mecanismelor celulare de protecţie capătă din ce în ce mai multe resurse experimentale. S-a putut dovedi faptul că, stimularea metabolismului celular neuronal sau miocardic prin administrarea de substanţe energetice insulino-independente, prin administrarea de esteri fosforici cu moleculă mică de tipul creatinol-orto-fosfatului, conferă o adevărată protecţie antihipoxică şi antitoxică.

Administrarea preventivă sau curativă de Piracetam (Nootropil), în intoxicaţiile acute cu substanţe depresoare ale SNC, a permis scăderea semnificativă a mortalităţii şi accelerarea marcată a trezirii din comă. Rezultatele experimentale şi clinice cele mai bune au fost obţinute în comele barbiturice, oxicarbonice, fenotiazinice sau polimedicamentoase. Mecanismul de acţiune al Piracetamului este complex, avînd ca rezultat creşterea producerii de legături macroergice fosfatice în neuroni. Doza eficientă clinic este de 12 g/zi în perfuzie, ritmul administrării fiind continuu.

Protecţia integrităţii hematice se poate realiza prin administrarea de steroizi, prin perfuzarea de vitamină C sau hiposulfit de sodiu. Modul de acţiune a hiposulfitului, a vitaminei C, ca şi a thioninei, este de stimulare a dehidrogenării glucozo-6-fosfatului în 6-fosfo-gluconat, concomitent cu cedarea hidrogenului pentru reducerea glutationului oxidat prin intermediul TPNH. Prezenţa glutationului redus este esenţială pentru integritatea hematiei, dar şi pentru deblocarea methemoglobinei.

EFICIENŢA TERAPIEI INTENSIVE ÎN INTOXICAŢIILE ACUTE

Introducerea metodologiilor de terapie intensivă în practica toxicologică este apanajul perioadei postbelice, cînd s-a dovedit faptul că numai introducerea pe scară largă a tratamentului antişoc (1947) şi a metodelor de asigurare a libertăţii căilor aeriene (1948) permite reducerea mortalităţii globale în intoxicaţiile acute de la 22% la 12%. Perfecţionarea terapiei intensive toxicologice şi centralizarea asistenţei toxicologice (1949) în unităţi specializate a oferit, în continuare, posibilitatea reducerii mortalităţii globale la cca 6%. Renunţarea la unele metode devenite „clasice", în special la administrarea de substanţe excitante centrale (cofeină, stricnină, nicetamid, bemegrid) a condus la reducerea acestui indicator la valori cuprinse între 2-4%. Standardizarea terapiei diuretice (1960) şi a metodelor de epurare extrarenală (1965) au redus mortalitatea la numai 0,7-0,8%.

Pentru înţelegerea valorii unor astfel de cifre statistice trebuie avute în vedere şi alte aspecte : incidenţa constant crescută a intoxicaţiilor acute cu substanţe cu risc vital major (organo-fosforice, depresoare centrale, caustice), incidenţa în continuă creştere a intoxicaţiilor cu compuşi de piroliză, gaz metan şi pesticide utilizate în agricultură, creşterea proporţională a formelor grave datorită ingestiei de doze din ce în ce mai mari de toxice etc.

Scanned with OKEN Scanner

Putem prezenta ca un exemplu incidența absolută și proporțională a principalelor tipuri de intoxicații acute medicamentoase (tabelul nr. 42) și nemedicamentoase (tabelul nr. 43) care au necesitat internarea în Spitalul clinic de urgență din București. Dintre acestea, cazurile de gravitate deosebită internate în stare de comă medie sau profundă, necesitînd terapie intensivă toxicologică în sectorul specializat de toxicologie clinică sînt în continuă creștere, cu un ritm mediu anual de 4,3%.

Tabelul nr. 42. EVOLUȚIA ANUALĂ A INTOXICAȚIILOR ACUTE CU SUBSTANȚE DEPRESOARE ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL, INTERNATE ÎN SPITALUL CLINIC DE URGENȚĂ AL MUNICIPIULUI BUCUREȘTI

TOXIC	ANUL			
	1973	1974	1975	1976
BARBITURICE (nr.)	130	148	148	130
(%)	8,6	9,5	9	7,5
BENZODIAZEPINE (nr.)	128	169	206	180
(%)	8,5	10,8	12,5	10,4
FENOTIAZINE (nr.)	99	87	124	50
(%)	6,5	5,6	7,5	2,9
MEPROBAMAT (nr.)	19	19	13	21
(%)	1,2	1,2	0,8	1,2
SEDATIVE (nr.)	79	65	61	68
(%)	5,2	4,2	3,7	3,8
POLIMEDICAMENTOASE. (nr.)	361	335	269	364
(%)	24	21,5	16,4	21,1
SUPRADOZAJ (nr.)	38	40	24	22
(%)	2,4	2,5	1,5	1,2
TOTAL (nr.)	854	863	845	835
(%)	56,5	55,4	51,3	48,4

Tabelul nr. 43. EVOLUȚIA ANUALĂ A INTOXICAȚIILOR ACUTE CU SUBSTANȚE NEMEDICAMENTOASE, INTERNATE ÎN SPITALUL CLINIC DE URGENȚĂ AL MUNICIPIULUI BUCUREȘTI

TOXIC	ANUL			
	1973	1974	1975	1976
ORGANO-FOSFORICE (nr.)	77	76	70	70
(%)	5,1	4,9	4,2	4
ORGANO-CLORURATE (nr.)	74	90	48	91
(%)	4,9	5,8	2,9	5,2
RATICIDE (nr.)	14	8	7	2
(%)	0,9	0,5	0,4	0,1
OXID DE CARBON (nr.)	25	45	62	36
(%)	1,6	2,9	3,8	2,1
GAZE UTILITARE (nr.)	2	4	7	6
(%)	0,12	0,25	0,4	0,3
ALCOOLI (nr.)	84	102	144	172
(%)	5,5	6,5	8,7	9,9
CAUSTICE (nr.)	178	175	132	155
(%)	11,7	11	8,2	9
TOTAL (nr.)	464	500	470	532
(%)	37	38,5	29	30,8

Centralizarea acestor bolnavi, standardizarea terapeuticii intensive și introducerea metodologiei moderne de epurare toxicologică a permis ca mortalitatea la această categorie de bolnavi să scadă progresiv, cu un ritm mediu anual de 6,2%. Raportînd aceste cifre la incidența globală a intoxicațiilor acute care au fost internate și la totalitatea intoxicațiilor acute prezentate la camera de gardă s-au obținut cifre ale mortalității globale de numai 4% și, respectiv, de 1,5%.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 44. EVOLUȚIA ANUALĂ A MORTALITĂȚII PRIN INTOXICAȚII ACUTE ÎN RAPORT CU EVOLUȚIA GRAVITĂȚII CAZURILOR INTERNATE ÎN SPITALUL CLINIC DE URGENȚĂ AL MUNICIPIULUI BUCUREȘTI

Anul	Total cazuri	Come medii sau profunde		Decese		
		Nr.	%	Nr.	% din total	% din nr. come
1973	1 599	192	12	64	4,0	33,3
1974	1 641	266	16,2	69	4,2	25,9
1975	1 679	352	20,9	65	3,9	18,5
1976	1 722	412	24	82*	4,8	19,9
MEDIE	1 660	305	18,3	70	4,2	22,9

* NOTĂ : Creșterea mortalității s-a datorat în mare parte frecvenței crescute a ingestiilor acute de substanțe caustice, după cum reiese din tabelul precedent.

BIBLIOGRAFIE

1. BISMUTH, C., FRÉJAVILLE, J. P., PEBAY-PEYROULA, F. : *La réanimation des intoxications aiguës*, J. B. Bailliere & Fils, Paris, *1973*.
2. BRODIE, B. B. and GILLETTE, J. R.: *Concepts in biochemical pharmacology*, Ed. Springer, Berlin, *1971*.
3. BURGER, A. : *Drugs affecting the central nervous system*, Ed. Edward Arnold Ltd., London, *1968*.
4. DEICHMANN, W. B., GERARDE, U. W. : *Toxicology of drugs and chemicals*, Ed. Academic Press, London, *1969*.
5. DREISBACH, H. R. : *Handbook of poisoning diagnosis and treatment*, Ed. Lange. Med. Publ., Los Altos, *1971*.
6. EVREUX, J. C. MOTIN, J., ROCHE, L., VINCENT, V. : *Précis de toxicologie clinique*, Masson Cie, Paris, 1968.
7. FAZEKAS, J. F., ALMAN, R. W. : *Coma — biochemistry, phisiology and therapeutic principles*, Ed. Charles C. Thomas Publ., Springfield, *1962*.
8. FRÉJAVILLE, J. P., CHRISTOFOROV, B., BISMUTH, C., PEBAY-PEYROULA, F., BOURDON, R., NICAISE, A. M., POLLET, J. : *Toxicologie clinique et analitique*, Flammarion Méd. Sci., Paris, *1971*.
9. GOLDSTEIN, A., ARONOW, L., KALMAN, M. S. : *Principles of drug actition : the basis of pharmacology*, John Wiley & Sons, New York, *1973*.
10. GOODMAN, L. S., GILMAN, A. : *The pharmacological basis of therapeutics*, Ed. MacMillan Publ., New York, *1975*.
11. HAUSCHILD, F. : *Pharmacologie und grundlagen der toxicologie*, Veb Georg Thieme, Leipzig, *1960*.
12. HUGUENARD, P. : *Fonction respiratoire et anésthesis-réanimation*, Ann. Anésth. Franç., *1974*.
13. MEUNIER, J. : *Toxicologie d'urgence*, L'expansion scientifique française, Paris, *1972*.
14. SHUBIN, H., and WEIL, M. H. : *The mechanism of shock following suicidal doses of barbiturates, narcotics and tranquilizer drugs with observations on the effects of treatment*, Am. J. Med., *1965*, 38, 853.

Scanned with OKEN Scanner

14. TRATAMENTUL ÎN INTOXICAȚIILE ACUTE CU SUBSTANȚE ORGANO-FOSFORICE

VALENTIN FLOREA

Substanţele organo-fosforice, datorită utilizării ca pesticide pe scară din ce în ce mai largă în agricultură şi întrucît sînt produse cu o toxicitate considerabilă, au determinat în ultimii ani numeroase accidente. Din 1942 au fost sintetizate mai mult de 50 000 substanţe organo-fosforice (SOF) ; 50 dintre ele sînt utilizate ca pesticide.

SOF se pot clasifica în trei mari familii chimice : alkilfosfaţi sau alkiltiofosfaţi (parathion, malation, sistox etc.), cei mai numeroşi, alkilpirofosfaţi (TEPP) şi fosforamide (OMPA). [1]

Alkilfosfaţii şi fosforamidele nu sînt active decît după o transformare metabolică care are loc în ficat.

Pătrunderea SOF în organism se face pe căi multiple ; cutaneomucoasă, inhalatorie, digestivă. Intoxicaţiile profesionale se produc mai ales pe cale cutaneomucoasă, prin resorbţie la nivelul pielii sau mucoasei intacte şi pe cale respiratorie, prin inhalare de vapori sau aerosoli. Calea de pătrundere digestivă predomină în intoxicaţiile voluntare, reprezentînd totodată şi formele cele mai grave.

Acţiunea toxică a SOF este legată de inhibarea colinesterazelor. Menţionăm că inhibiţia se produce atît asupra colinesterazelor adevărate sau acetilcolinesterazelor din sistemul nervos central, din muşchi, din hematii, cît şi asupra pseudocolinesterazelor din sistemul nervos central şi plasmă, ceea ce determină o acumulare de acetilcolină în organism. În urma acumulării acetilcolinei are loc o perturbare a sinapselor din sistemul nervos central, joncţiunile neuro-musculare, terminaţiile nervoase senzoriale, sinapsele ganglionare, terminaţiile simpatice postganglionare de la nivelul glandelor sudoripare şi vaselor sanguine, terminaţiile simpatice (în afară de cele ganglionare) de la nivelul medulosuprarenalei şi toate terminaţiile parasimpatice. Este vorba deci de un mecanism de acţiune indirectă a SOF.

În ultimii ani se discută însă tot mai intens despre un mecanism de acţiune directă a toxicului (SOF), probabil printr-o inhibiţie polienzimatică.

Scanned with OKEN Scanner

Simptomatologie. Acumularea de acetilcolină nehidrolizată explică semnele clinice imediate.

Efectele SOF sînt mai întîi localizate (respiratorii, după inhalarea de vapori, oculare după contact sau digestive după absorbție). Ele se generalizează mai repede după inhalarea de vapori sau aerosoli (cîteva minute) și mai greu după absorbție (cîteva ore).

Efectele locale ale SOF asupra mucoaselor (conjunctivale, respiratorii, digestive) sînt nespecifice, directe, datorate eliberării prin hidroliză spontană a radicalului acid (halogen, cian etc.) și se manifestă prin congestie, exsudat, reacții nociceptive și uneori citoliză. Intensitatea reacțiilor locale imediate depinde de natura radicalului acid și a solventului organic folosit. Congestia și alterarea integrității mucoaselor accelerează resorbția toxicului.

Tabloul variază în raport cu tipul de SOF ; derivații cu funcție amoniu cuaternar pătrund mai greu prin bariera hematoencefalică, iar semnele neurologice generate de ei sînt mai puțin marcate ; invers, compușii liposolubili (aminele terțiare) ajung ușor în sistemul nervos central.

Se descriu trei sindroame importante [3] :

1. Sindromul muscarinic periferic se datorește acumulării acetilcolinei nehidrolizate la nivelul terminațiilor nervoase postganglionare ale musculaturii netede, ale miocardului și ale glandelor secretorii. Efectele muscarinice apar de obicei primele și la doze mai mici de anticolinesterazice, constînd din : mioză, lăcrimare, rinoree, hipersalivație, transpirație, bradicardie, vărsături, dureri abdominale, scaune și micțiuni involuntare, hipersecreție bronșică cu dispnee intensă.

2. Sindromul nicotinic periferic se produce prin acumularea acetilcolinei la nivelul joncțiunii neuro-musculare a musculaturii striate. Clinic el se traduce prin fasciculații cu crampe musculare, mișcări involuntare și o paralizie care atinge mușchii respiratori. La nivel ganglionar, acțiunea nicotinică tinde să combată efectele muscarinice, determinînd tahicardie, hipertensiune și creșterea nivelului catecolaminelor circulante.

3. Sindromul central-nervos constă în acumularea de acetilcolină la nivelul acestui sistem, fapt ce va antrena anxietate, ameteli și tremurături, progresînd spre confuzie, ataxie, comă și convulsii generalizate. Acțiunea asupra centrilor vasomotori și cardioregulatori complică tabloul hemodinamic. Electroencefalograma arată mai întîi desincronizarea descărcărilor corticale, urmată apoi de creșterea marcată a voltajului descărcărilor, semănînd, în general, cu crizele de „grand mal". În final, înregistrările EEG devin aproape izoelectrice.

Tratament. Soarta intoxicatului cu SOF se decide în primele minute. Tratamentul trebuie început, deci, imediat, fără a mai aștepta internarea în spital sau transportul.

În intoxicațiile produse pe cale cutanată, chiar la locul accidentului se va înlătura imediat îmbrăcămintea contaminată și se vor spăla tegumentele cu soluție de amoniac, de bicarbonat de sodiu 5-10%, de hidroxid de sodiu 1-2% sau cu apă și săpun. Ochii se vor spăla cu apă, ser fiziologic, bicarbonat de sodiu 5%.

În intoxicația pe cale digestivă se va provoca vărsătura, iar dacă este posibil se va face lavaj gastric cu

Scanned with OKEN Scanner

soluţie de bicarbonat de sodiu 10% şi cărbune medicinal.

Nu se va administra lapte sau ulei de ricin.

Se va asigura menţinerea libertăţii căilor aeriene superioare prin poziţionarea intoxicatului în decubit lateral, aspirarea secreţiilor, prin manevra Esmarch sau cu ajutorul pipei oro-faringiene. Dacă se produce stopul respirator se va face respiraţie artificială „gură la gură" sau „gură la nas" prin intermediul unei comprese, ori cu ajutorul unui aparat pentru a se evita contaminarea salvatorului. Se va administra imediat atropină şi reactivator de colinesterază pe cale intravenoasă sau intramusculară.

La spital se vor continua măsurile de decontaminare, se va face lavaj gastric cu soluţii saturate de bicarbonat, la care se adaugă 50 g cărbune activ. Se va începe imediat terapia cu atropină şi reactivator de colinesterază.

Atropina antagonizează efectele farmacodinamice ale acetilcolinei. Are acţiuni periferice şi centrale, dar nu acţionează asupra blocării periferice a transmisiei neuro-musculare produsă de anticolinesterazice. Unii compuşi, cum ar fi etil-azinfos, metil-azinfos, demeton şi morfotion nu sînt antagonizaţi semnificativ de atropină.

Atropina se va administra cît mai precoce posibil în doza de 1 mg i.v., apoi la 5-10 minute cîte 2-4 mg i.v., pînă la apariţia semnelor de atropinizare (aliură ventriculară, peste 100 bătăi/minut, midriază, dispariţia hipersecreţiei, tegumente calde, uscate). Toleranţa la atropină este foarte mare în intoxicaţia cu SOF ; uneori se ajunge a se administra peste 100 mg/24 ore. Chiar după dispariţia manifestărilor clinice se continuă administrarea de atropină în doze mici (4-8 mg), la intervale regulate, încă 48-72 ore.

Doza unică la copil este de 0,5-3 mg.

Reactivatorii de colinesterază. Cel mai mare progres în tratamentul intoxicaţiilor cu SOF îl reprezintă introducerea unei noi categorii de droguri : agenţii reactivatori — oximele. Primele substanţe, altele decît apa sau ionii anorganici, capabile să reactiveze enzimele inhibate de SOF au fost colina şi hidroxilamina (Wilson, 1951). Menţionăm că oximele, derivaţi ai acidului hidroxamic, au fost introduse în practica medicală tot de Wilson în 1955. Mecanismul de acţiune al oximelor (teoria cea mai acceptată) pare a fi acela de accelerarea reactivării spontane a colinesterazei inhibate, prin iniţierea hidrolizei complexului inhibitor-enzimă. Un alt mecanism al antagonismului prin oxime se crede că este acţiunea asupra membranelor pre- şi postsinaptice. Evident, facilitarea pre- şi postsinaptică a transmisiei neuro-musculare de către oxime, contribuie la restaurarea funcţiei după blocarea transmisiei de către anticolinesterazice.

Oximele reversează în special efectele toxice ale SOF la nivelul joncţiunii neuro-musculare a musculaturii scheletice [4]. Terapia cu oxime este efectivă în intoxicaţiile cu demeton, DFP, malation, paration, fosfamidon. În intoxicaţiile cu metasistox şi fosdrin, oximele au un efect de reactivare mai mic. Cînd intoxicaţia s-a produs cu un anticolinesterazic al cărui efect toxic nu este antagonizat de oxime (carbaril şi diazinon), administrarea de oxime

Scanned with OKEN Scanner

poate creşte efectul toxic al anticolinesterazicului.

Reactivarea enzimei fosforilate de către SOF, care realizează o legătură bipolară cu enzima (covalentă la nivelul serinei centrului esterazic şi electrostatică la nivelul centrului anionic), ca de exemplu cu somanul, este practic ineficientă.

Eliminarea oximelor se face prin excreţie renală.

În clinică, reactivatorii de colinesterază utilizaţi cel mai frecvent sînt : Pralidoxima (PAM — 2, Contrathion) şi Obidoxima (Toxogonin, Pirangyt). PAM-ul se administrează în cantitate de 2-4 g/24 ore (20-30 mg/kg), în general în perfuzie.

La noi este utilizat mai mult Toxogoninul, care, comparativ cu alţi reactivatori de colinesterază, se pare că are unele avantaje : este capabil să pătrundă prin bariera hemato-encefalică în pofida prezenţei în structură a doi radicali amoniu cuaternari, făcînd astfel posibilă reactivarea colinesterazelor din sistemul nervos central. Ameliorarea simptomatologiei neuro-psihice, în particular rezoluţia convulsiilor este rapidă şi poate fi observată, uneori, chiar pe timpul injectării intravenoase. La adult, doza iniţială de toxogonin este de 250-500 mg, în administrare intravenoasă sau excepţional intracardiacă (în cazul stopului cardiac recent). Tratamentul se continuă, în primele 24 ore, cu 250 mg la interval de 4 ore la cazurile grave şi la 6 ore la cazurile uşoare, de preferinţă intravenos. Ulterior posologia se reduce la 1-1,5 g de Toxogonin pe zi, pînă ce se obţine o refacere a activităţii colinesterazice sanguine satisfăcătoare (activitatea pseudocolinesterazică plasmatică de cel puţin 2,5 u/ml). La copii doza 4-8 mg/kg corp. După unii autori, terapia cu Toxogonin îşi pierde din eficienţă după 72 ore, deoarece după această perioadă de timp colinesteraza suferă procesul de fosforilare ireversibilă, nu mai este reactivabilă, procesul purtînd numele de „aging“ (îmbătrînire). Aceasta este valabilă numai pentru cazul în care, pătrunderea toxicului în organism a fost „unică“, într-o perioadă strict delimitată de timp, ca de exemplu în cazurile de intoxicare pe cale respiratorie sau cutanată. Majoritatea intoxicaţiilor acute cu substanţe pesticide organofosforice se produc ca urmare a ingestiei de toxic, acesta se rezoarbe lent, uneori în săptămîni de zile. Intoxicaţia capătă aspect cumulativ şi tratamentul specific trebuie continuat pînă ce, reactivarea activităţii pseudocolinesterazice plasmatice şi acetilcolinesterazice eritrocitare devine progresivă şi stabilă, demonstrînd lipsa reabsorbţiei de noi cantităţi de toxic.

Tratamentul adjuvant cu plasmă. În a doua jumătate a anului 1974, am completat tratamentul „clasic“ (atropină — reactivator) cu administrarea de plasmă, ca transportor activ de pseudocolinesterază exogenă. Observaţiile clinice anterioare au relevat o mare variabilitate biologică a răspunsului organismului uman la SOF. Acest fenomen a reieşit din analiza relaţiei dintre gradul inhibiţiei colinesterazelor circulante şi gravitatea simptomatologiei şi evoluţiei clinice. Unul dintre factorii principali care determină variabilitatea biologică este capitalul proteic enzimatic şi neenzimatic al sîngelui. Într-adevăr componentele sîngelui pot juca un real rol de „tampon“ în prevenirea inhibării acetilcolinesterazei tisulare, enzimă vitală pentru funcţa sistemului nervos central şi

Scanned with OKEN Scanner

periferic. De asemenea ele pot proteja acetilcolinesteraza tisulară prin mai multe mecanisme (SOF pot fi legate de proteinele plasmatice neenzimatice, de pseudocolinesterazele plasmatice sau pot fi distruse de arylesterazele plasmatice). În plus, este posibil ca pseudocolinesterazele să intervină ca factor tampon la nivel capilar, pentru a preveni creşterea titrului de acetilcolină. Iniţial am utilizat produsul Serum-cholinesterase Behring, un concentrat liofilizat de enzime din plasma umană (45 mg/flacon), ceea ce corespunde unei activităţi a 500 ml plasmă proaspătă umană. Am administrat 4 flacoane/24 ore asociat cu atropină. Ulterior am utilizat plasmă uscată şi redizolvată. Dozările de laborator efectuate au arătat că nivelul pseudocolinesterazei se menţine normal, chiar şi în plasma uscată, cu o vechime de 10 ani.

Cantitatea de plasmă întrebuinţată a fost în medie de 600-800 ml/24 ore, pînă la dispariţia fenomenelor clinice de intoxicaţie şi normalizarea titrului pseudocolinesterazei. Pe timpul perfuzării de plasmă am constatat creşteri de pînă la 200% a valorilor activităţii pseudocolinesterazice. De asemenea, am constatat scăderea incidenţei recăderilor din intoxicaţiile acute cu SOF.

Protejarea acetilcolinesterazei tisulare de către componentele proteice enzimatice şi neenzimatice ale sîngelui joacă un rol important în intoxicaţiile acute cu anticolinesterazice. Îmbogăţirea acestui bagaj enzimatic se pare a fi un deziderat terapeutic important în combaterea efectelor toxice ale anticolinesterazicelor. Realizarea acestui deziderat s-a dovedit posibilă şi eficientă prin administrarea de cantităţi relativ moderate de plasmă umană ca transportor pluri-enzimatic. Se crede că substituţia enzimatică realizată prin perfuzarea de plasmă îşi va cîştiga un rol important în terapie intoxicaţiilor cu SOF [2].

Măsuri terapeutice generale. În cadrul acestora se înscriu :

— Combaterea convulsiilor ; de regulă diminuă sau dispar la administrarea de doze mari de atropină. Se pot utiliza cantităţi mici de barbiturice cu durată scurtă de acţiune (diazepam) sau curarizare (curară competitivă, de preferinţă Pancuronium) şi ventilaţie mecanică. Descărcările convulsive centrale pot fi stăpînite în cazurile severe prin perfuzare de xilină, potenţată de diazepam.

— Combaterea edemului pulmonar acut ; dacă acesta nu dispare sub atropină se vor utiliza aerosoli antispumă (alcool 12% sau polisiloxan 10%), tonicardiace, diuretice, doze mari de glucocorticoizi, intubaţie traheală şi ventilaţie mecanică cu presiune intermitent pozitivă.

— Combaterea tulburărilor de ritm cardiac ; în multe cazuri de intoxicaţii severe cu SOF pot să apară tulburări grave de ritm. De remarcat că aritmiile se evidenţiază după o evoluţie clinică şi a datelor de laborator favorabile (bolnav conştient, echilibrat hemodinamic şi respirator, cu titrul pseudocolinesterazei aproape de normalizare) în a 4-a pînă la a 7-a zi de boală. Un alt fapt demn de remarcat îl constituie traseul EKG la internare şi în primele zile, care este de aspect normal, iar bolnavii în marea majoritate sînt tineri, fără tare organice. Cele mai frecvente tulburări de ritm observate au fost extrasistolele ventriculare multifocale, tahicardia şi fibrilaţia ventriculară.

Scanned with OKEN Scanner

Extrasistolele ventriculare se controlează cu xilină, administrată intravenos rapid („în bol"), 80-100 mg, urmată de perfuzie lentă 1-2 mg/minut, timp de 24-48 ore.

Datorită modalităţii simple de administrare, a efectelor prompte şi a incidenţei reduse a complicaţiilor, xilina constituie în tratamentul tahicardiei ventriculare medicaţia de elecţie. Xilina se administrează intravenos în doză de 80-100 mg, repetată după 2-3 minute. După controlul accesului se continuă cu o perfuzie de xilină de 1-2 mg/minut 24-48 ore. În cazurile în care xilina este ineficace se utilizează conversia electrică cu wataj redus (100 W/s).

În fibrilaţia ventriculară se instituie de urgenţă măsurile de resuscitare cardio-respiratorie, intubaţie traheală şi ventilaţie controlată, masaj cardiac extern, alcalinizare şi defibrilare electrică.

Gravele tulburări de ritm apar probabil prin acţiunea directă a anticolinesterazicelor asupra cordului. Pentru prevenirea apariţiei lor în intoxicaţiile severe cu SOF se impune monitorizarea EKG cel puţin 7 zile.

— Combaterea tulburărilor hidroionice şi acido-bazice ; reechilibrarea corectă se realizează pe baza datelor clinice şi de laborator.

— Profilaxia şi combaterea afecţiunilor bronho-pulmonare ; se face prin antibioterapie adecvată.

— Contraindicaţii absolute : carbamaţii (neostigmină, mintacol) sînt anticolinesterazice, relaxantele depolarizante (succinilcolina, decametoniu) aminofilina, opiaceele şi derivaţii.

— Contraindicaţii relative : fenotiazinele (excepţie fac unii compuşi care au activitate anticolinergică : dietazina, etopromazina şi prometazina), adrenergicele (în hipoxie) şi rezerpina.

— Tratamentul recăderilor ; în recăderile cu reacutizarea simptoamelor se întrebuinţează atropină şi reactivator în doze adecvate. Concomitent se va efectua tratamentul complex al encefalopatiei toxice (vezi cap. 1).

Individualizarea terapiei antidotice în diferite situaţii clinice. Posologia administrării principalilor agenţi antidotici trebuie individualizată de la caz la caz, fiind deseori necesare măsuri suplimentare de favorizare a acţiunii acestora.

Cele mai grave situaţii sînt reprezentate de intoxicaţiile acute cu SOF cu stop cardiac. În aceste cazuri se iniţiază măsurile cunoscute de resuscitare cardio-respiratorie, la care se adaugă antidoţii : Toxogonin 500 mg + Atropină 10 mg sau 1 fiolă Atox, în injectare intracardiacă (înaintea injectării de adrenalină şi calciu). Măsura poate să fie suficientă pentru ca cordul să-şi reia rapid activitatea spontană. Dar tratamentul antidotic trebuie să se efectueze după instituirea ventilaţiei mecanice, sub masaj cardiac extern şi sub perfuzare de soluţii alcalinizante (de preferinţă THAM). Uneori este necesară injectarea de adrenalină (fracţionat cîte 1/10-1/4 mg) şi calciu clorat

Două situaţii critice deosebite la internare sînt criza convulsivă şi edemul pulmonar acut. În ambele cazuri se va avea o atitudine intensivă, efectuîndu-se următoarea secvenţă de măsuri : 1) administrarea a 500 mg Toxogonin + 10 mg Atropină i.v. sau 1 fiolă Atox ; 2) transportarea rapidă într-o secţie de terapie intensivă ; 3) administrarea a

Scanned with OKEN Scanner

8 mg Pavulon sau 80 mg Flaxedil concomitent cu ventilaţia manuală pe mască cu balon Ruben ; 4) intubaţia oro-traheală şi ventilaţia mecanică ; 5) completarea necesarului de atropină după semnele clinice ; 6) monitorizarea electrocardiografică. 7) alcalinizarea cu THAM 0,3 M. (150 ml) sau cu bicarbonat (250 ml) sol. 1.M ; 8) În edem pulmonar acut se foloseşte 0,3 mg Strofantină (repetabil la 20 min.) sau 0,4 mg Lanatozid C (repetabil la 30 min.) [5], asociat cu un diuretic (furosemid). Nu se vor administra morfinice. Intubaţia nu se va face cu succinilcolină. Bolnavul poate fi menţinut prin ventilaţie mecanică sau prin sedare cu diazepam, acesta avînd un efect anticonvulsivant recunoscut. La toţi bolnavii se vor administra coronarodilatatoare.

Dacă la internare diagnosticul clinic este incert se va practica iniţial testul de toleranţă la atropină : injectînd 1-2 mg atropină i.v. şi urmărind semnele clinice se vor obţine următoarele situaţii : a) bolnavul prezintă o creştere a aliurii ventriculare la 120 ciclii/min. şi midriază. În acest caz ne vom gîndi în special la un accident vascular cerebral, traumatism cranio-cerebral sau comă postcritică ; b) bolnavul nu prezintă nici o modificare semnificativă. Faptul poate fi interpretat ca suspiciune de intoxicaţie cu SOF şi se vor administra agenţii antidotici. Diagnosticul diferenţial clinic şi analitic va fi ulterior îndreptat spre următoarele posibilităţi mai frecvente : comă barbiturică, comă organo-fosforică şi comă etilică (etilismul acut poate coexista).

Toleranţa ridicată la doze mari de atropină (zeci de mg) este caracteristică substanţelor organo-fosforice, dar şi barbituricelor.

Menţinerea atropinizării corecte se efectuează sub controlul semnelor clinice menţionate. Dacă semnele clinice sînt complete (ritm cardiac de 120/min., midriază medie şi sistarea sialoreei), atropinizarea este bună şi se vor face reinjectări numai cu cantităţile minime necesare pentru menţinerea acestor semne. De obicei, la întreţinere se pot administra 1-4 mg atropină i.m., la 2-4 ore.

Dacă apare brusc o creştere a ritmului cardiac, peste 120-140 ciclii/minut şi mioza persistă evident, se va institui următoarea secvenţă de măsuri : a) se continuă atropinizarea treptat pînă la obţinerea midriazei ; b) se asigură concomitent ventilaţia alveolară eficientă prin asistare respiratorie ; c) se execută oxigenoterapia ; d) se administrează 80-120 mg xilină intravenos şi se menţine o perfuzie continuă de întreţinere, cu un ritm de 1-2 mg/min. ; e) se combate hipovolemia (cu plasmă şi dextran) ; f) se reactualizează corecţia echilibrului acido-bazic ; g) se asigură digitalizarea de fond ; h) dacă tahiaritmia nu cedează se administrează propranolol în doze fracţionate de 1 mg la 15-20 min. (după digitalizare).

Atunci cînd bolnavul dezvoltă treptat bradicardie, care nu răspunde la atropinizare (pupile cu midriază, mucoase uscate), se vor practica : a) continuarea atropinizării după semnele oculare ; b) corectarea ventilaţiei alveolare ; c) alcalinizarea cu THAM, de preferinţă sub controlul determinărilor EAB ; d) administrarea de isoproterenol (Isuprel, Bronhodilatin) în perfuzie continuă, în ritm de 4-5 micrograme/min. sau dopamină 50-150 mg/oră ; e) injectarea de glucagon 2 mg la 10 min. sau în perfuzie 10-20 mg/oră ; f) monta-

Scanned with OKEN Scanner

rea unui cateter de electrostimulare intracavitară „on demand".

Dacă nu există la îndemînă un drog beta-adrenergic specific se poate folosi adrenalina (în acelaşi ritm de perfuzare), dar numai sub protecţie de xilină, pentru prevenirea fibrilaţiei ventriculare.

Bolnavul poate avea iniţial o evoluţie favorabilă, cu abolirea „spectaculară" a simptomatologiei. Administrarea antidotului reactivator de colinesterază nu se va întrerupe pînă la 72 ore, după care se va scădea progresiv doza zilnică. Atropinizarea se scade treptat, după evoluţia toleranţei la atropină, putîndu-se sista numai dacă bolnavul nu necesită doze mai mari decît 1 mg la 6 ore s.c. pentru menţinerea semnelor clinice.

Encefalopatia toxică care poate surveni în evoluţie este prezentată în capitolul 1.

BIBLIOGRAFIE

1. FRÉJAVILLE, J. P., CHRISTOFOROV, B., BISMUTH, C., PEBAY-PEYROULA, F., BOURDON, R., NICAISE, A. M., POLLET, J. : *Toxicologie clinique et analitique,* Flammarion Méd. Sci., Paris, *1971.*
2. GÜNTHER, R. : *Alkylphosphatintoxication. Kasuistik einer schweren Vergiftung und Anwindung eines gereinigten menschlichen Cholinesterasepräparates,* Med. Kiln. *1971,* 66, 785.
3. KARCZMAR, A. G. : *Anticholinesterase agents, 1970,* 1, 359.
4. WILSON, I. B. : *Reactivation of human serum esterase inhibited by alkyl phosphates,* J. Am. Chem. Soc., *1955,* 77, 2383.
5. WOLTHUIS, O. L., MEETER, E. : *Cardiac failure in the rat caused by diisopropylfluorophosphate (DFP),* Eur. J. Pharmac., *1968,* 2, 387.

Scanned with OKEN Scanner

15. APORTUL EXOGEN DE PSEUDOCOLINESTERAZĂ ÎN TERAPIA INTOXICAȚIILOR ACUTE CU SUBSTANȚE ORGANO-FOSFORICE

VALENTIN FLOREA

Observaţiile clinice efectuate asupra unui număr de 150 cazuri severe de intoxicaţii acute cu substanţe organo-fosforice (S.O.F.) au relevat o mare variabilitate biologică a răspunsului organismului uman la toxic. Faptul a reieşit clar din analizarea corelaţiei dintre gradul inhibiţiei colinesterazelor circulante (pseudocolinesterazelor plasmatice şi acetil-colinesterazei eritrocitare) şi gravitatea simptomatologiei şi a evoluţiei clinice.

Unul din factorii principali care determină variabilitatea biologică îl constituie bagajul proteic enzimatic (Augustinsson, 1959) şi neenzimatic (Ecobichon şi Comeau, 1973) al sîngelui. Aceste componente pot juca un real rol de „tampon" în prevenirea inhibării acetil-colinesterazei tisulare, enzimă vitală funcţiei sistemului nervos central şi periferic.

Componentele sanguine pot proteja acetil-colinesteraza tisulară prin cel puţin patru mecanisme recunoscute (Ecobichon şi Comeau, 1973) :

— S.O.F. pot fi distruse de aryesterazele plasmatice (ArE, EC 3.1.1.2) (Aldridge, 1953) ;

— S.O.F. pot fi legate de proteinele plasmatice neenzimatice (Polak şi Cohen, 1970 ; Schuh, 1970) ;

— S.O.F. se pot lega de pseudocolinesterazele plasmatice (PChE, EC 3.1.1.8) şi de carboxiesterazele, plasmatice (AliE, EC 3.1.1.1) (Christen şi colab., 1969) numite aliesteraze.

— S.O.F. se pot lega de acetil-colinesteraza eritrocitară (AChE, EC 3.1.1.7).

Trebuie remarcat faptul că în plasma omului se află o cantitate mai mare de ArE decît AliE (Augustinsson, 1959). De asemenea este posibil ca PChE să intervină ca factor tampon la nivel capilar pentru a preveni creşterea titrului de acetil-colină (ACh).

Protejarea acetil-colinesterazei tisulare, în perioada de resorbţie a toxicului, de către componentele sanguine este un fapt fundamentat experimental. Folosind *in vitro* ^{32}P-sarin, Christen şi colab. (1969) decelează întreaga cantitate legată de aliesterazele plasmatice. La şoarece, *in vivo* numai 1% din cantitatea toxică de isopropil metil-fosfonofluoridat ajunge la sistemul nervos central, majoritatea rămînînd în plasmă

Scanned with OKEN Scanner

(Bajgar, 1971). Triortocrezilfosfatul (TOCP), inhibitor al aliesterazelor, potenţează net toxicitatea sarinului şi somanului. Tratamentul preventiv cu inductori enzimatici, crescînd concentraţia plasmatică de aliesteraze şi pseudocolinesteraze, creşte şi rezistenţa la S.O.F. (Welch şi Coon, 1964).

Guntner şi colab, raportează în 1971 tratarea cu succes a unui caz sever de intoxicaţie acută cu paration („E 605 Forte"-25 ml. soluţie concentrată), prin asocierea la tratamentul cu atropină a colinesterazei exogene purificate şi concentrate („Serum-cholinesterase"-Behring), fără a folosi reactivatori de colinesterază.

Colectivul nostru a confirmat rezultatul, utilizînd cu succes acest preparat. Posologia administrării a fost de 4 flacoane/zi „Serum-cholinesterase"-Behring, conţinînd 45 mg substanţă/flacon (echivalent cu 500 ml plasmă) asociată atropinei (8 mg/zi). Cazul, cu evoluţie iniţială nefavorabilă (trei zile) sub tratament cu atropină şi reactivator (Toxogonin 1 g/zi) a fost recuperat după administrarea de „Serum-cholinesterase". Atît Guntner şi colab., cît şi noi am observat scăderea necesarului de atropină pentru susţinerea efectului parasimpatolitic.

Produsul enzimatic purificat, fiind greu disponibil şi cu termen redus de valabilitate, s-a determinat valoarea activităţii pseudocolinesterazice în produsele conservate perfuzabile de sînge, plasmă şi plasmă uscată şi redizolvată (1975). După cum reiese din tabelul următor, care sintetizează rezultatele acestei cercetări, au fost înregistrate diferenţe nesemnificative între diferitele produse testate şi o bună constanţă în timp :

Tabelul nr. 45. ACTIVITATEA PChE ÎN PREPARATELE PERFUZABILE DE SÎNGE

Interval de timp	Valoarea medie a activităţii PChE în produsele perfuzabile (u/ml)	
	Sînge	Plasmă
0-24 ore	3,32	2,38
1-7 zile	3,20	2,46
8-14 zile	3,10	2,70
peste 14 zile	plasmă uscată şi redizolvată	2,93

Pornind de la aceste premise clinice şi experimentale s-a testat eficienţa terapeutică a administrării sistematice de plasmă în intoxicaţiile acute cu S.O.F. Astfel, la toţi bolnavii intoxicaţi cu S.O.F. care prezentau simptoame de gravitate (comă, tendinţă la bradicardie, toleranţă la doze mari de atropină, preedem sau edem pulmonar acut, instabilitate hemodinamică sau colaps, insuficienţă respiratorie manifestă) s-a asociat la tratamentul antidotic specific perfuzarea de plasmă proaspătă sau de plasmă uscată şi redizolvată.

Au fost excluse cazurile uşoare de intoxicaţie cu S.O.F., cazurile primite în moarte clinică şi neresuscitate (un singur caz), un pacient cu sindrom toxico-septic postabortum şi bolnavii cu etilism acut concomitent (la care titrul pseudocolinesterazei depăşea 1,5 u/ml).

Pentru analiza judicioasă a eficienţei terapeutice cazuistica s-a divizat în trei grupe, în funcţie de gravitatea cazurilor :

— grupa I, totalizînd 4 cazuri de gravitate extremă (cu edem pulmonar acut, colaps, insuficienţă respiratorie gravă necesitînd intubaţia oro-traheală şi ventilaţia mecanică pentru o perioadă medie de 8 ore) ;

Scanned with OKEN Scanner

valoarea PChE la internarea bolnavilor a fost cuprinsă între 0,037 şi 0,083 u/ml ;

— grupa a II-a, totalizînd 7 cazuri grave (cu tendinţă marcată la bradicardie şi colaps, încărcare traheo-bronşică, preedem sau edem pulmonar acut care nu au necesitat ventilaţie mecanică după primele măsuri antidotice) ; valoarea PChE la internarea pacienţilor a fost cuprinsă între 0,1 şi 0,5 u/ml ;

— grupa a III-a, totalizînd 4 cazuri severe, dintre care 2 cazuri în colaps şi unul în preedem pulmonar, avînd însă valoarea PChE la internare cuprinsă între 0,5 şi 1,5 u/ml.

Ca lot martor a fost considerat un grup de bolnavi intoxicaţi grav cu S.O.F., care au fost internaţi în decursul anilor precedenţi şi urmăriţi paraclinic în dinamică, totalizînd un număr de 41 cazuri. Lotul martor a fost divizat pe baza aceloraşi criterii de gravitate şi activitate enzimatică în trei grupe : 11 cazuri aparţinînd grupei I, 19 cazuri aparţinînd grupei a II-a şi 11 cazuri aparţinînd grupei a III-a. Prin repartiţia numerică, simptomatologia clinică, tipurile de S.O.F. incriminate şi criteriul unic de repartiţie s-a putut considera că grupele studiate au fost comparabile statistic cu grupele martor.

Criteriile de interpretare a rezultatelor au fost : ritmul restabilirii activităţii pseudocolinesterazice (acesta fiind practic concordant cu rapiditatea restabilirii stării clinice a bolnavilor) şi indicele mortalităţii.

Cantitatea zilnică de plasmă administrată era în medie de 600 ml/zi ; debutul administrării a fost corespunzător stabilirii diagnosticului pozitiv de intoxicaţie acută cu S.O.F., iar durata administrării, de 2-4 zile (4 zile pentru grupa I, 3 zile pentru grupa a II-a şi respectiv 2 zile pentru grupa a III-a).

S-au luat în calcul numai valorile de PChE stabilite înainte de administrarea plasmei, pentru a evita erorile de interpretare ce ar putea fi generate de aportul masiv de enzimă exogenă.

Determinările toxicologice ale activităţii PChE s-au efectuat sistematic la 6, 12, 24, 48, 72 şi, respectiv, la 96 ore de la internare, pentru toţi bolnavii studiaţi.

Metoda dozării activităţii PChE a fost cea spectro-fotometrică, folosind ca substrat butiril-tiocolina (Merckotest). Această metodă are avantajele rapidităţii execuţiei şi a unei bune sensibilităţi.

Rezultatele globale ale eficienţei terapeutice ale tratamentului adjuvant cu plasmă asociat tratamentului antidotic de fond sînt prezentate în figura 17. Se remarcă faptul că, pornind de la valori iniţiale ale activităţii PChE remarcabil de apropiate (0,45 u/ml şi 0,39 u/ml — valori medii), în cazul lotului studiat s-a înregistrat o creştere progresivă susţinută a activităţii PChE, în contrast cu creşterea mult mai lentă pentru lotul martor. Diferenţa este net evidentă în perioada iniţială a tratamentului, corespunzătoare perioadei de resorbţie a toxicului şi deci perioadei clinice critice.

Astfel, în primele 12 ore ritmul mediu de creştere a activităţii PChE a înregistrat valori de 0,036-0,031 u/ml/oră, pentru lotul studiat, faţă de 0,007 u/ml/oră, pentru lotul martor. În următoarele 72 ore ritmul mediu de creştere a activităţii PChE s-a menţinut la niveluri crescute, cuprinse între 0,015-0,019 u/ml/oră, în contrast cu valorile modeste şi inconstante de creştere la lotul

Scanned with OKEN Scanner

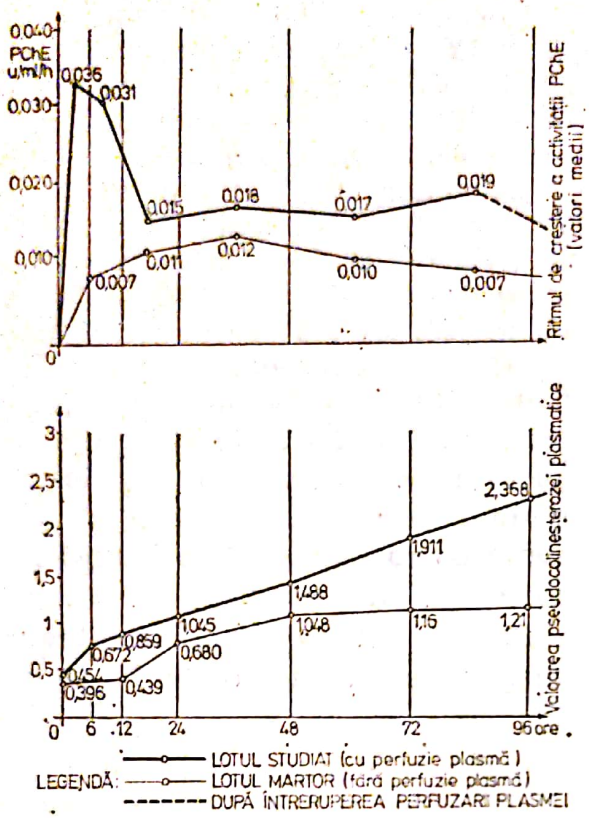


Fig. 17. **Rezultatele globale ale eficienței terapeutice ale tratamentului adjuvant cu plasmă asociat tratamentului antidotic (linie groasă) comparativ cu lotul martor fără aport de pseudocolinesterază exogenă (linie subțire)**

martor, cuprinse între 0,012-0,007 u/ml/oră.

Traducerea clinică a acestei recuperări mai rapide a activității PChE și a protejării AChE tisulare a fost recuperarea mai rapidă a funcției neuro-psihice și respiratorii (durată medie de ventilație mecanică la grupa I a lotului studiat de numai 8 ore) și reducerea mortalității globale de la 21%, în cazul lotului martor, la 1% în cazul lotului studiat.

Rezultatele comparative pentru grupele I de gravitate ale celor două loturi sînt prezentate în figura 18. În cazul lotului studiat, pornind de la valori inferioare ale activității PChE, cu o medie de 0,06 u/ml, s-a înregistrat un ritm mare de recuperare în primele 12 ore, de 0,016 u/ml/oră, ritm care a fost susținut la valori de 0,013-0,017 u/ml/oră în următoarele trei zile de tratament adjuvant cu plasmă și tratament antidotic uzual. În contrast, la lotul martor ritmul inițial de recuperare a activității PChE a fost redus, respectiv, în medie, de 0,009 u/ml/oră, pentru ca ulterior să se păstreze la niveluri nesatisfăcătoare și inconstante, cuprinse între 0,004 și 0,014 u/ml/oră. Traducerea clinică a acestor fapte a fost reducerea mortalității în cadrul grupelor de la 36% (grupa martor) la 0 (grupa de studiu).

Rezultatele comparative pentru grupele a II-a de gravitate sînt pre-

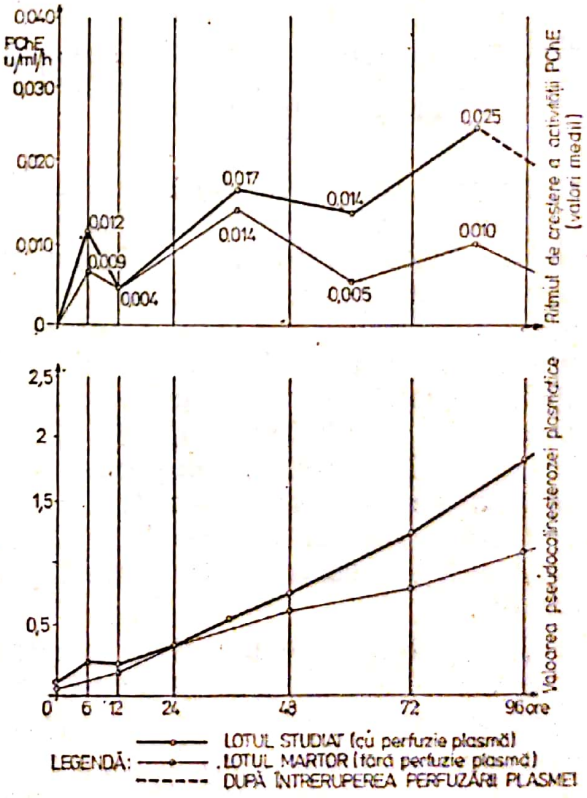


Fig. 18. **Rezultatele comparative ale eficienței administrării de plasmă la grupele I de gravitate**

Scanned with OKEN Scanner

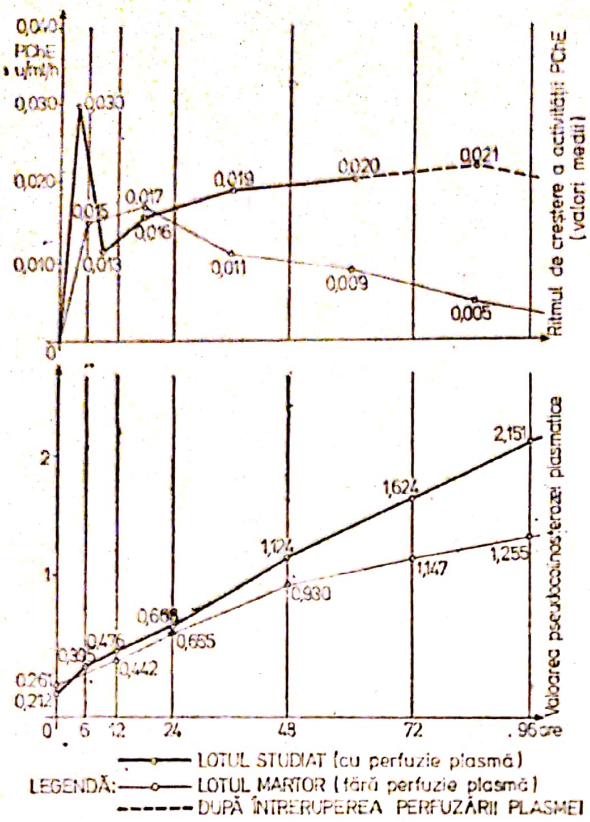


Fig. 19. **Rezultatele comparative ale eficienţei administrării de plasmă la grupele II de gravitate**

zentate în figura 19. Se remarcă, de asemenea, ritmuri iniţiale mari (în medie 0,022 u/ml/oră în primele 12 ore) şi ulterioare susţinute (0,016-0,021 u/ml/oră), în cazul lotului studiat, faţă de ritmuri iniţiale mai mici (0,015 u/ml/oră) şi ulterioare descrescînde (0,017-0,005 u/ml/oră), în cazul lotului martor. Consecinţa clinică a acestor fapte s-a tradus în reducerea mortalităţii de la 27% la 14% (un caz cu evoluţie iniţială pozitivă).

Rezultatele comparative pentru grupele a III-a de gravitate sînt prezentate în figura 20. Şi mai pregnant se remarcă ritmuri iniţiale mari de creştere a activităţi PChE (în medie 0,73 u/ml/oră) în cazul lotului studiat în contrast cu un ritm iniţial negativ (—0,007 u/ml/oră în primele 12 ore) la lotul martor. În cazul lotului studiat ritmurile de creştere ulterioare s-au menţinut mari (0,024-0,018 u/ml/oră) pînă la revenirea la normal a valorilor PChE (în 72 ore). La lotul martor ritmurile ulterioare de creştere s-au păstrat între 0,004-0,015 u/ml/oră, astfel încît la 72 ore valoarea activităţii PChE a atins o medie de numai jumătate din valoarea inferioară a normalului. Nu s-a înregistrat nici un deces în cadrul acestor grupe, în schimb durata spitalizării şi incidenţa complicaţiilor a fost mult mai mare la lotul martor.

Pentru interpretarea rezultatelor enzimatice trebuie avute în vedere

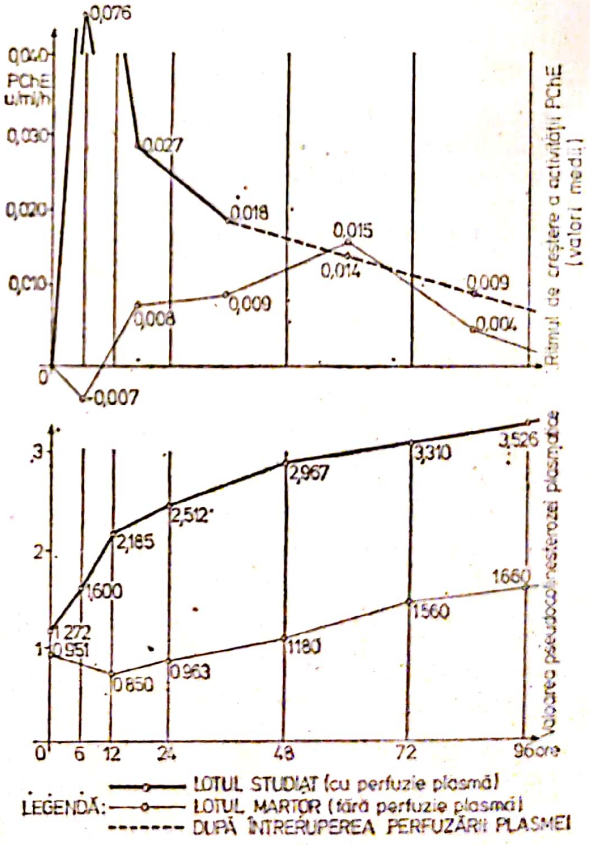


Fig. 20. **Rezultatele comparative ale eficienţei administrării de plasmă la grupele III de gravitate**

Scanned with OKEN Scanner

următoarele componente care participă la rezultanta valorilor activității pseudocolinesterazice la un moment dat :

— PChE proprie neinhibată (E_e) care suferă turn-overul său normal.

— PChE inhibată de toxicul pătruns în sînge (E_t).

— PChE exogenă administrată (E_e) care suferă un anumit ritm de degradare biologică.

— PChE reactivată de obidoximă (E_r).

Deci, rezultanta activității (E_T) la un moment dat corespunde formulei :

$$E_T = (E_e + E_r + E_e) - E_t.$$

Timpul de înjumătățire a PChE umane exogene consecutive transfuzării de sînge a fost determinat a fi cuprins între 3, 4 zile (Garry și colab., 1974) și 10 zile (Jenkins și colab., 1967) discrepanța datorîndu-se probabil diferenței de rasă și de stare fizică și patologică a subiecților cercetați. Pe timpul perfuzării de plasmă am constatat creșteri de pînă la 200% a valorii PChE. Tranzitivitatea mare a creșterii, discrepantă cu timpul de înjumătățire fiziologic, ne-a determinat să excludem din calcul aceste valori tranzitorii. Ritmurile inconstante și uneori negative de creștere a valorii activității PChE la lotul martor au semnificația continuării, la un ritm susținut, a resorbției de toxic sau a eliberării metaboliților activi, mai multe zile, după momentul intoxicației acute cu S.O.F., în pofida măsurilor energice de eliminare și neutralizare a substanței la poarta de intrare.

Cunoscîndu-se activitatea PChE din plasma administrată, volumul plasmatic circulant și curba calculată de descreștere (liniară) a componentei E_e cu un T 1/2 adoptat de 3, 4 zile (Garry și colab., 1974), *se poate estima valoarea* E_t, dacă presupunem că evoluția sumei $E_e + E_r$ este similară pentru cele două loturi.

Se pot prezenta grafic 3 curbe (fig. 21) :

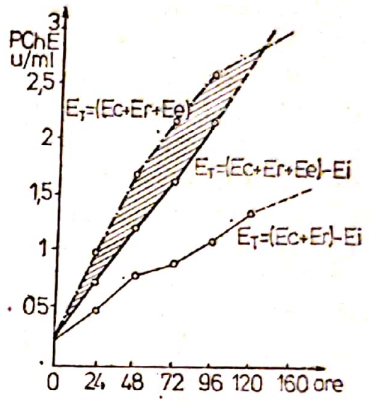


Fig. 21. Estimarea grafică a proporției de toxic blocată în circulație prin administrarea de pseudocolinesterază exogenă (suprafața haşurată)

— o curbă în care lipsește factorul E_e (lotul martor) ;

— o curbă în care lipsește factorul E_t (curba ideală) ;

— o curbă în care intervin toți factorii (lotul studiat).

Suprafața dintre curba lotului studiat și curba ideală estimează proporțional cantitatea de PChE consumată în procesul tamponării toxicului resorbit.

Rezultatele foarte bune de reducere a mortalității globale de la 21% la 1% și de accelerare netă a recuperabilității funcționale a bolnavilor intoxicați cu S.O.F., ultima determinînd reducerea duratei spitalizării bolnavilor recuperați la 38% față

de lotul martor, atestă ideea eficienței tratamentului adjuvant cu plasmă, în intoxicațiile acute cu S.O.F.

Protejarea AChE tisulare de către componentele proteice enzimatice și neenzimatice ale sîngelui joacă un rol important în intoxicațiile acute cu agenți anticolinesterazici organofosforici (Ecobichon și Comeau, 1973) sau neorgano-fosforici (Garry și colab., 1974). Îmbogățirea acestui bagaj enzimatic activ (Arylesterazic) sau pasiv, de „silent receptori" (aliesterazic, pseudocolinesterazic, carboxiesterazic etc.) se dovedește a fi un deziderat terapeutic important în practica toxicologică, pentru tratamentul efectelor toxice ale agenților anticolinesterazici.

Realizarea acestui deziderat este posibilă și eficientă prin administrarea de cantități relativ moderate de plasmă ca transportor plurienzimatic, după cum reiese din rezultatele expuse mai sus.

Efectele adverse benigne (frison) sau cu risc cunoscut (hepatită) ale acestui act terapeutic și multitudinea efectelor pozitive fac ca, substituția enzimatică realizată prin perfuzarea de plasmă umană, să-și cîștige un loc binemeritat în arsenalul terapeutic al toxicologiei clinice moderne.

BIBLIOGRAFIE

1. ALDRIDGE, W. M.: *An enzyme hydrolyzing diethyl-p-nitrophenyl phosphate (E 600) and its identity with the A-esterase of mammalian serum*, Biochem. J., *1953*, 53, 117.
2. AUGUSTINSSON, K. B.: *Electrophoresis studies on blood plasma esterases.* Mammalian plasma, Acta Chem. Scand., *1959*, 13, 571.
3. BAJGAR, J.: *Inhibition of acetylcholinesterase in different parts of the brain of mice by isopropyl-methylphosphofluoridate „in vitro" and „in vivo"*, Arch. Toxikol., *1971*, 27, 233.
4. CHRISTEN, P. J., SCHOT, P. K. and COHEN, E. M.: *Interaction of some cholinesterase inhibitors with aliesterase from rat plasma*, Acta Physiol. Pharmacol. Nederl., *1969*, 15, 397.
5. GARRY, P. J., PRICE, L. C. and NOTARI, R. E.: *Half-life of human serum cholinesterase following blood transfussion*, Res. Commun. Pathol. Pharmacol., *1974*, 8, 371.
6. JENKINS, T., BALISKY, D. and PATIENT, D. W.: *Cholinesterase in plasma: first reported absence in the Bantu; half-life determination*, Science, *1967*, 156, 1748.
7. POLAK, R. L. and COHEN, E. M.: *The binding of sarin in the blood plasma of the rat*, Biochem. Pharmacol., *1970*, 19, 877.
8. SCHUH, F.: *On the binding of diisopropyl-fosfonofluoridate to plasma proteins*, Arch. Toxikol., *1970*, 26, 262.
9. WELCH, J. and COON, F.: *Studies on the effect of chlorcyclizine and other drugs on the toxicity of several organophosphate anticholinesterases*, J. Pharmacol. Exp. Ther., *1964*, 143, 192.

Scanned with OKEN Scanner

16. TRATAMENTUL METABOLIC ÎN COMELE TOXICE EXOGENE

SORIN BUȘE-EPURE

Indiferent de natura substanței incriminate, intoxicația acută care se însoțește de comă presupune o afectare a funcțiilor cerebrale (exteriorizate prin însăși alterarea stării de conștiență), care sînt reprezentate de alterări ale metabolismului celulei cerebrale ; aceste alterări sînt direct proporționale cu profunzimea comei. În ultimă instanță, alterările metabolice afectează, pe de o parte, producția energetică celulară, iar, pe de altă parte, utilizarea acestei energii, ambele procese fiind consumatoare de oxigen și de substrat energetic (glucoză). Dar tulburările cerebrale sînt mult mai complexe, ele fiind produse nu numai de dereglări ale metabolismului cerebral, dar și de dereglări ale circulației cerebrale, care asigură aportul de oxigen și de substanțe energetice și, de asemenea, asigură eliminarea deșeurilor metabolice.

Privind din acest punct de vedere, comele din intoxicațiile acute exogene necesită, în afară de tratamentul de epurare și de combatere a efectelor toxicului, ameliorarea sau dacă se poate normalizarea metabolismului celulei nervoase ; acest obiectiv poate fi atins prin asigurarea aportului de substanțe necesare (substrat energetic și oxigen), prin crearea unei circulații cerebrale adecvate, precum și prin intervenția directă asupra metabolismului energetic al celulei nervoase. Terapia indicată este obligatorie pentru toate intoxicațiile însoțite de afectări grave ale conștientului (come profunde).

Aportul de oxigen necesar se asigură printr-o ventilație eficientă (eliberarea căilor aeriene, ventilația mecanică, administrarea de oxigen), iar cel de substrat energetic, prin aport caloric suficient (glucoză, în special). Administrarea de succinat de sodiu scurtcircuitează partea inițială a ciclului acidului citric (Krebs), făcînd posibilă sinteza de ATP în cazul deficitului de flavine și NADH care, eventual, ar face dificilă utilizarea glucozei și, pe de altă parte, realizînd economie de ATP necesar primelor faze ale acestui ciclu [1, 3].

Asigurarea unei circulații cerebrale cît mai eficiente este extrem de importantă în această patologie. Dar ea este influențată foarte mult de presiunea parțială a CO_2 și pH din

sînge, de unde necesitatea corectării oricărei abateri de la normal a bioxidului de carbon (mai ales a hipercapniei, dar și a hipocapniei excesive, care duce la vasoconstricție cerebrală), prin asigurarea unei ventilații corecte și corectarea tulburărilor de pH sanguin, mai ales a acidozei metabolice (prin administrare de soluții alcaline).

Cum cea mai frecventă tulburare de circulație cerebrală este vasoplegia, este indicată terapia anti-sludge, care să prevină microtrombozele diseminate, terapie ce se realizează prin administrare de heparină și soluții de dextrani cu moleculă mică (Dextran 40, Rheomacrodex). Acolo unde este nevoie se aplică tratament vasodilatator cerebral (papaverina, hydergina sînt foarte eficiente), acesta fiind totuși indicat numai în intoxicațiile acute cu oxid de carbon și gaze naturale.

O substanță cu efecte metabolice pozitive în cazul afectării conștientului este Piracetamul (2-oxo-pirolidin-acetamid). Comercializat sub numele de Nootropil el este o substanță de trezire sintetizată de laboratoarele UCB (Belgia), ca derivat ciclic al acidului gama-aminobutiric. Ciclizarea îi conferă proprietatea de a trece bariera hemato-encefalică. Piracetamul acționează asupra metabolismului celulei nervoase crescînd sinteza de ATP, dar și utilizarea acestuia, fapt atestat de mărirea titrului ATP și a raportului ATP/ADP în celulele nervoase după administrarea sa [3]. Creșterea titrului de ATP este tranzitorie, sincronă cu scăderea titrului de ADP, pentru că ATP stocat este imediat consumat de celulă ; este o creștere a turnover-ului ATP. Astfel se ameliorează procesele metabolice ale celulei nervoase în situații de dezechilibru metabolic, fapt care interesează toate procesele consumatoare de energie, menținerea polarității membranei, repolarizarea, sinteza proteică și nucleoproteică (ARN), sinteza lipidică etc. Se realizează o stimulare a potențialului energetic al celulei nervoase, care este cu atît mai eficient și decelabil, cu cît celula este într-o situație mai critică, ca de exemplu în timpul proceselor de restaurare biochimică, după expunerea la hipoxie. Așa se obține o recuperare mai rapidă a funcțiilor celulare normale. Administrat preventiv, Piracetamul crește rezistența celulei nervoase la hipoxie, față de efectele unor depresoare, și alte agresiuni.

Medicamentul se resoarbe rapid din tractul digestiv, este bine tolerat administrat intravenos, difuzează în toate organele și trece ușor bariera hemato-encefalică, realizînd în encefal concentrații asemănătoare celor sanguine. Înjumătățirea în sîngele uman este de 4,5 ore. Se elimină renal nemetabolizat.

Piracetamul este complet netoxic (acut sau cronic) și nu produce efecte adverse importante.

În cazurile grave (come) se administrează intravenos (injecții sau perfuzii), în doze de 6-12 g/24 ore și oral 3,60 g/24 ore, în trei prize. Se prezintă în fiole de 1 g și gelule a 600 mg.

Piracetamul se indică în toate comele toxice exogene profunde, cu perspective de durată mare și cu risc vital crescut și ori de cîte ori există condiții sau riscuri de hipoxie cerebrală. Se realizează astfel — în intoxicațiile acute de diferite etiologii [1, 4] — o recuperare mai rapidă a bolnavilor și o creștere importantă a procentului de supraviețuire.

În intoxicațiile cu droguri depresoare ale sistemului nervos central

Scanned with OKEN Scanner

(barbiturice, fenotiazine, benzodiazepine etc.), administrarea de Piracetam nu reduce durata comei propriu-zise (toxicul nefiind eliminat din organism), dar creşte rezistenţa la toxic şi scurtează sau desfiinţează perioada de obnubilare de la trezirea din comă (perioada cuprinsă între momentul apariţiei primelor reflexe şi apariţia conştientului) ; de asemenea dispare agitaţia psihomotorie de la trezire. Este indicat deci în toate comele toxice exogene de profunzime mare, cu afectarea funcţiilor vitale (respiraţie-circulaţie), pentru a proteja creierul de efectele hipoxiei şi a preveni sechelele şi complicaţiile. Un criteriu de indicaţie ar putea fi apariţia de semne electroencefalografice de suferinţă cerebrală difuză sau localizată (prezenţa de edem cerebral şi semne de hipoxie cerebrală). În aceste cazuri, la care se aplică metode de epurare rapidă a toxicului (diureză forţată cu debite mari, dializă peritoneală, hemodializă sau hemoperfuzie), trebuie ţinut seama că Piracetamul se elimină prin toate metodele şi deci, dozele administrate este necesar să fie crescute corespunzător.

Piracetamul este de asemenea indicat, ca tratament adjuvant, în toate comele posthipoxice, cu afectare cerebrală majoră (intoxicaţii cu gaze utilitare, spînzurare-strangulare, stop cardiac resuscitat). Tot ca tratament adjuvant este prescris la comele prin intoxicaţie acută cu oxid de carbon, împreună cu oxigenoterapia hiperbară şi terapia complexă anti-sludge şi vasodilatatoare cerebrale. Folosirea Piracetamului în aceste come a scăzut mult mortalitatea, a micşorat durata comelor, a ameliorat evoluţia chiar şi în comele care beneficiază de tratament după ce au trecut mai mult de 12 ore de la accident, come care în mod obişnuit au mortalitate de aproape 100%. Utilizarea medicamentului în aceste come nu exclude aplicarea metodelor terapeutice specifice sau nespecifice (epurarea toxicului, tratamentul antiedem cerebral, tratamentul simptomatic), el reprezentînd un tratament adjuvant.

În sectorul de toxicologie clinică a Spitalului de urgenţă a Municipiului Bucureşti s-a administrat Piracetam unui lot de 38 bolnavi aflaţi în comă prin intoxicaţii exogene severe diverse ; s-au înregistrat ameliorări evidente la 81,6% şi recuperări la 60,5% din cazuri. Din cei 23 pacienţi în come prin intoxicaţii acute cu droguri depresoare, 78% au prezentat ameliorări după începerea administrării de Piracetam, iar 69,5% au fost recuperaţi integral. Bolnavii nerecuperaţi au decedat prin complicaţii septice, nu prin leziuni cerebrale ireversibile.

De asemenea, s-a administrat Piracetam la 11 pacienţi în come oxicarbonice grave, internaţi după mai mult de 12 ore de la expunerea lor la toxic. Se ştie că fără administrarea de Piracetam bolnavii ar fi avut un indice de recuperabilitate de 17%, ori aşa au prezentat ameliorări în evoluţie la 100% din cazuri şi recuperări integrale la 90,9%.

Piracetamul a fost prescris şi la 15 come posthipoxice, toate cu semne majore de afectare cerebrală ; s-au obţinut 80% ameliorări şi 66,6% recuperări.

În concluzie, considerăm indicată administrarea de Piracetam la toate comele exogene la care sînt semne de afectare cerebrală severă (semne de decorticare, areflexie totală sau semne EEG), precum şi la toate cazurile de come mai puţin severe, dar

Scanned with OKEN Scanner

unde se bănuieşte o evoluţie dificilă, cu complicaţii apte să creeze condiţii de hipoxie cerebrală (complicaţii septice pulmonare, dificultăţi de aplicare a metodelor de epurare a toxicului) [2].

O indicaţie specială o constituie encefalopatiile şi psihozele acute toxice care beneficiază foarte mult de acest tratament [2].

Pentru ilustrarea celor afirmate mai sus prezentăm cîteva exemple :

Observaţia 1 : bolnav de 22 ani, internat în comă profundă după intoxicaţie accidentală cu oxid de carbon, la 48 ore de la expunerea la toxic. Pronostic vital sumbru. Scor de apreciere a stării de conştienţă 3 (reflexe fotomotor, cornean şi de deglutiţie prezente, dar diminuate, rigiditate de decorticare, Babinski bilateral, midriază bilaterală, insuficienţă respiratorie acută). Se instituie tratament cu oxigenoterapie hiperbară la 3 ATA, 60' de 5 ori în primele 24 ore, apoi cîte 2 şedinţe pe zi, următoarele 2 zile, tratament anti-sludge (Dextran 40, heparină), vasodilatatoare cerebrale, deshidratoare şi corticoterapie. Concomitent se administrează Piracetam în perfuzie continuă 12 g/24 ore. Evoluţia este favorabilă, cu recuperare progresivă a conştientului la scor 21 a 5-a zi de tratament şi recuperare completă a 7-a zi de la internare [4].

Observaţia 2 : bolnav de 7 ani internat în comă profundă (gradul III-IV), cu semne de decorticare (picioare în hiperextensie, crize de opistotonus), după o intoxicaţie acută accidentală cu gaz metan şi oxid de carbon. Se face tratament cu oxigen hiperbar, vasodilatatoare cerebrale, droguri anti-sludge şi Piracetam. După 30 zile de comă nemodificată, apar primele semne de superficializare, fiind recuperat psihic după 45 zile (persistă cecitate completă, care retrocedează la tratament cu vasodilatatoare administrate retrobulbar). Complet remis (şi ocular) la 2,5 luni.

Observaţia 3 : bolnavă de 23 ani internată pentru intoxicaţie acută accidentală cu compuşi organofosforice. Evoluţia iniţială pare favorabilă, apoi se agravează, necesitînd asocierea la tratamentul antidotic, administrarea de Serum-cholinesteraze. Bolnava care intrase în comă, devine progresiv conştientă, cu persistenţa unui oarecare grad de obnubilare şi confuzie. Deşi activitatea pseudocolinesterazei serice redevine normală (dovadă a rezolvării intoxicaţiei cu organo-fosforice), semn de prognostic favorabil, pacienta reintră progresiv în comă dezvoltînd o encefalopatie posttoxică severă. Se începe administrarea de Piracetam 12 g/zi în perfuzie continuă, bolnava fiind în comă, cu hipotonie musculară generalizată, scor psihic 6, traseu EEG de unde alfa desincronizate, traseu subvoltat şi ritmuri rapide prezente. Evoluţia este spectaculară, recuperarea conştientului începînd la 48 ore de la începerea administrării de Piracetam. Se continuă administrarea de Piracetam sub formă de gelule (2,4 g/24 ore). După 9 zile de tratament este recuperată psihic complet [4].

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. CIOCATTO, E. : *Raport sur l'utilisation clinique du Nootropil (UCB 6215) dans les trubles de la conscience induits par les psychotropes*, UCB réf, *1974*, CF 72. D 133.
2. FILIPESCU, Z., BUȘE-EPURE, S., SITCAI, N. : *Notre experience avec le Piracetam dans le traitement des comas d'etiologies variees*, Proc. Symp. Nootropil, Bucharest, *1975*, 7.
3. GIURGEA, C. : *Vers une pharmacologie a l'activité integrative du cerveau. Tentative du concept nootrope en psichopharmacologie*, Actual. Pharmacol., *1972*, 25, 115.
4. MARQUIS, P. A. et DALLAIRE, M. : *Evaluation et traitement du malade intoxique*, Toxicomanies, *1972*, 5, 1, 7.

Scanned with OKEN Scanner

17. TERAPIA ÎN INTOXICAȚIILE ACUTE GRAVE CU OXID DE CARBON ȘI CU GAZE UTILITARE

NICULAE SITCAI

Necesitatea obiectivă a standardizării terapiei unor afecțiuni și sindroame clinice de incidență crescută este determinată de: rapiditatea fluxului informațional în epoca modernă, nivelul ridicat al dotării tehnico-materiale a clinicilor, eficiența organizării sanitare pe etape de asistență medicală cu profiluri specializate și acumulările cantitative ale cercetării medicale din ultimele decenii.

Această tendință a impus rigoare în fundamentarea teoretică și practică a terapiei standardizate, obligînd cercetarea științifică să pornească de la elucidarea în detaliu a bazelor fizio-patologice, clinice și experimentale ale afecțiunilor și a considerațiunilor antomo-patologice ale individului, pînă la nivel molecular.

BAZELE FIZIO-PATOLOGICE ALE OXICARBONISMULUI ACUT [1-13]

Oxidul de carbon (CO) este un gaz de combustie toxic care acționează competitiv cu oxigenul asupra hem-proteinelor circulante (hemoglobina — Hb) și tisulare (mioglobina — Mi, citocromul a_3, citocromul P_{450} hepatic și pulmonar, catalaza, peroxidaza). Greutățile și mărimile moleculare ale celor două gaze fiind sensibil apropiate, viteza transferului alveolo-capilar este identică. Cinetica reacției acestor gaze cu receptorii specifici, comuni, este însă diferită. Astfel, în timp ce viteza de asociere cu hemoglobina a oxidului de carbon este numai cu 20% mai mică decît a oxigenului, la concentrații echivalente, viteza reacției sale de disociere este infinit mai mică (constanta de disociere pentru COHb este 0,005/s).

Acest lucru face ca, într-o unitate de timp, la concentrații egale, oxidul de carbon să fie legat mai mult de 120-150 ori de diferitele tipuri de hemoglobină și mai mult de 30-50 ori de acceptorii tisulari, în comparație cu oxigenul. Rezultanta procesului citat evidențiază o afinitate relativă mai mare a organismului pentru oxidul de carbon, decît pentru oxigen, conducînd prin inspirarea acestor două gaze la acumularea toxicului în corp. Gradul acumulării, determinat prin proporția de complexe COHb în compartimentul cir-

Scanned with OKEN Scanner

culant şi de complexe COMi în compartimentul celular, este dependent de concentraţia oxidului de carbon în aerul inspirat, dacă concentraţia oxigenului nu variază (fig. 22).

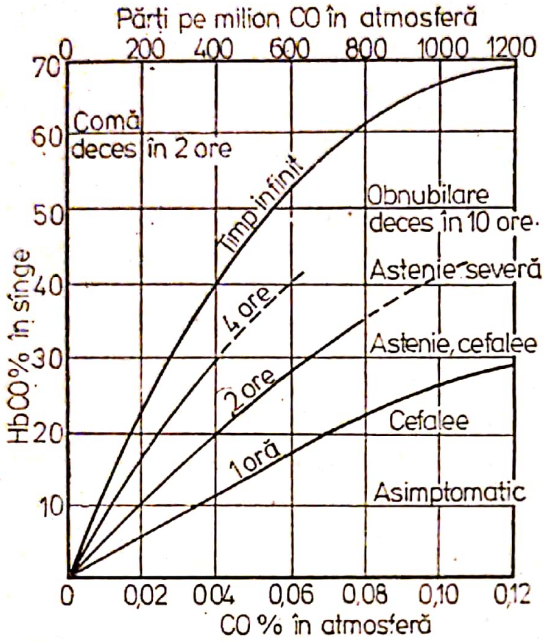


Fig. 22. **Relaţia dintre gradul acumulării de CO şi concentraţia acestuia în aerul inspirat, în funcţie de timpul de expunere la toxic**

Avînd în vedere legile gazelor, interacţiunea celor două elemente fiind de natură antagonist-competitivă, raportul dintre complexurile COHb/O_2Hb şi COMi/O_2Mi vor fi direct proporţionale cu raportul dintre presiunile parţiale ale celor două gaze în biofaza receptorilor incriminaţi (PCO/PO_2). Constanta de proporţionalitate, care reflectă afinitatea relativ crescută a oxidului de carbon, este în cazul hemoglobinei de aproximativ 240. Ea poartă denumirea de constantă de echilibru al oxigenului şi oxidului de carbon faţă de hemoglobină şi reiese din prima lege a lui Haldane :

$$M = \frac{pO_2 \cdot [COHb]}{pCO \cdot [O_2Hb]}.$$

Interacţiunea la nivelul citocromilor va fi asemănătoare, cu deosebirea că aceasta este dictată de raportul concentraţiei moleculare a celor două gaze din mitocondrie [3, 4, 21] :

$$m = \frac{[O_2] \cdot [COCy]}{[CO] \cdot [O_2Cy]}.$$

Consideraţiile menţionate stau la baza antidotismului specific realizat în oxicarbonismul acut prin oxigenoterapie.

Distribuţia oxigenului şi a oxidului de carbon în organism se efectuează, după cum am văzut, bicompartimental. Trecerea oxigenului din sînge în ţesuturi are loc pe baza unui gradient de presiune parţială, care asigură o anumită concentraţie de oxigen în mitocondrii. La rîndul lui, oxidul de carbon nu respectă decît parţial principiul gradientului de presiune. Astfel, în condiţii de normoxemie se realizează un echilibru bicompartimental de distribuţie a oxidului de carbon în funcţie de gradientul său de concentraţie. Dacă se poate asigura menţinerea unei presiuni parţiale de oxigen în sîngele capilar în limite normale, acest echilibru bicompartimental se alterează în sensul trecerii predominente a toxicului din sînge în ţesut, numai după atingerea unui nivel de 50% COHb. În condiţiile de hipoxemie, dezechilibrul bicompartimental pentru CO se produce independent de valoarea COHb, din momentul în care presiunea parţială a oxigenului în sîngele capilar scade sub 40 mm Hg. Legarea tisulară de CO se va dubla, fixarea sa de acceptorii tisulari fiind deci dependentă de presiunea parţială a oxigenului din sîngele capilar, ca şi de disociaţia complexelor formate.

Scanned with OKEN Scanner

Dar, efectul primordial al oxidului de carbon nu este blocarea unei proporții din hemoglobina circulantă. Aceasta ar semnifica numai producerea unei pseudo-anemii, fapt care nu provoacă perturbări majore tisulare de oxigenare, decît după pierderea a 50% din hemoglobină, deoarece gradientul de presiune parțială a oxigenului poate încă opera. Presiunea parțială a oxigenului în sîngele capilar ar depinde numai de gradul desaturării hemoglobinei, prin extracția tisulară de oxigen (corelația pO_2-SO_2 ar rămîne nealterată, funcție de curba normală de disociație a O_2Hb).

Efectul primordial și major al oxidului de carbon se manifestă asupra hemoglobinei funcționale restante. În eritrocit hemoglobina realizează complexe macromoleculare de tip Hb_4. Desigur că o blocare de 50% semnifică o moleculă de hemoglobină de tipul $(COHb)_2(O_2Hb)_2$. Prezența în moleculă a complexului COHb modifică substanțial curba de disociație a oxihemoglobinei vecine, în sensul transformării formei sale dintr-o curbă sigmoidală într-o curbă hiperbolică și deplasarea acesteia la stînga. Cumulul celor două efecte semnifică modificarea radicală a afinității hemoglobinei restante pentru oxigen : hemoglobina neblocată se saturează la presiunea alveolară normală de oxigen, în schimb, avînd afinitate crescută pentru oxigen, eliberarea acestuia la nivel tisular este scăzută. Numai alterarea curbei de disociație a oxihemoglobinei echivalează cu o anemie majoră și reprezintă cel mai important efect al oxidului de carbon [2]. Consecința este scăderea marcată a pO_2-ului capilar, deci și a $p_v O_2$-ului. Există un prag critic al $p_v O_2$-ului caracteristic fiecărui organ (35 mm Hg pentru mușchi, 20 mm Hg pentru SNC, 10 mm Hg pentru cord).

Organele care au capacitatea de a-și crește semnificativ extracția de oxigen (de exemplu, mușchii) vor desatura mai accentuat oxihemoglobina (de exemplu, mușchiul poate mării proporția extracției de la 25% desaturare a O_2Hb la 75%). În consecință, per global, va crește diferența arterio-venoasă de oxigen ($a\text{-}\bar{v}DO_2$). Organul ce nu prezintă această capacitate este cordul, care, de regulă, are o extracție ridicată. În condiții normale, extracția miocardică realizează o desaturare a hemoglobinei de 75%, astfel încît S sinusal O_2 = 25% SaO_2.

Modalitatea specifică de adaptare a cordului este creșterea fluxului coronarian, care depinde de supleța acestei circulații.

Primul organ afectat va fi deci cordul. Se produce ischemia miocardică care poate avansa pînă la infarct miocardic, chiar în condițiile păstrării stării de conștiență [15]. Răsunetul electrocardiografic ilustrează aceste consecințe : traseu ischemic, prelungire a intervalului Q-T, tahicardie sinusală și toată gama de tulburări de ritm și de conducere postischemice cunoscute. Determinările complexe demonstrează creșterea presiunilor în atriul stîng, în circulația pulmonară, a presiunii telediastolice stîngi (sau a presiunii capilare pulmonare blocate), mărirea presiunii venoase centrale. Se produc hipertrofia și dilatația acută ventriculară, congestia și staza viscerală generalizată.

În pereții vasculari au loc efecte care se instalează în decurs de cîteva ore : leziuni endoteliale, edem subintimal, creșterea permeabilității capilare (pentru apă, ioni, lipoproteine

Scanned with OKEN Scanner

și albumine, cu scăderea volemiei), a presiunii coloid-osmotice intravasculare și creșterea presiunii coloid-osmotice interstițiale. În consecință se produce un edem interstițial lezional, accentuat de profilul hemodinamic (stază venoasă generalizată). Efectele edematiante sînt dominante la nivel cerebral (creșterea bifazică abruptă a presiunii LCR cu alterarea marcată a permeabilității și integrității barierei hemato-encefalice) și la nivel interstițial pulmonar (pulmonii ajung la o greutate totală de 1-2 kg, cu o complianță foarte scăzută). Lichidul de edem are o constituție biochimică asemănătoare plasmei [13].

Apar simultan alterări ale crazei sanguine, în sensul unei hipercoagulabilități intravasculare diseminate. La acest efect contribuie : leziunile intimei vasculare și endoteliului capilar, scăderea fluxului sanguin și staza în microcirculație, deschiderea șunturilor arterio-venoase pulmonare și sistemice, hipovolemia cu creșterea hematocritului, acidoza metabolică posthipoxică (compensată inițial respirator) și eliberarea de activatori ai coagulării intrinsece (acizii grași liberi, factorul 3 plachetar, tromboplastina tisulară, cito-membranele, factorii coagulării activați, monomerii de fibrină și ionii acizi organici). Existentă în toate stadiile, subclinice sau manifeste, coagulopatia de consum poate fi o complicație redutabilă. Se decelează necroptic constant tromboze extensive în parenhimul pulmonar (cu focare hemoragice perifocale) și în substanța albă a SNC. Necrozele cuprinzînd căile motorii din substanța albă și neuronii din ganglionii bazali sau cortexul temporal sînt consecința acestor tromboze și determină sindroame neurologice grave : sindromul apalic, sindromul cerebelos, sindromul peduncular, decerebrarea.

Decorticarea postanoxică apare izolat, numai în formele supraacute.

Hipoperfuzia pulmonară, deschiderea postagresivă a șunturilor pulmonare anatomice, coagularea intravasculară diseminată și edemul interstițial mixt, lezional și hemodinamic, împreună cu efectul citotoxic direct asupra epiteliului alveolar determină aspectul caracteristic de „pulmon de șoc". La acesta contribuie și substanțele vasoactive eliberate (histamina, serotonina) sau activate (bradikinina), hormonii de reacție postagresivă (adrenalina, prostaglandinele E și F 2 alfa) și enzimele eliberate (proteazele lizozomale) sau activate (xantin-oxidazele etc.) [24].

Scăderea marcată a sintezei surfactantului pulmonar conduce la colabarea progresivă a unor alveole încă perfuzate. Exudarea lichidului de edem sau chiar microhemoragiile blochează alveolele din diferite zone, generînd microatelectazii diseminate. Prin aceste mecanisme șuntul pulmonar patologic progresează rapid.

Alterarea progresivă a raportului zonal între ventilație și perfuzie determină așa-numitul „efect de șunt" care se suprapune și cumulează cu „efectul de șunt" produs prin scăderea difuziei alveolo-capilare a oxigenului. Se decelează în consecință un sindrom hipoxic-hipocapnic, care devine evolutiv spontan, luînd aspectul unei hipoxemii refractare. Chiar în condițiile epurării complete a oxidului de carbon legat de hemoglobină, hipoxia progresivă se opune deblocării acceptorilor tisulari. Insuficiența respiratorie de șunt și de difuziune limitează în mod flagrant eficiența oxigenoterapiei izobare și chiar a celei hiperbare.

Scanned with OKEN Scanner

BAZELE FIZIO-PATOLOGICE ALE INTOXICAȚIEI CU GAZE UTILITARE [1, 2, 3, 4, 9, 10, 13, 17, 18, 24]

Gazele utilitare (metanul, propanul, butanul, propena) sînt hidrocarburile cele mai simple. Datorită liposolubilității lor remarcabile constituie agenți anestezici neutilizați clinic, întrucît dau efecte toxice majore. Ele nu interferă direct cu infrastructurile celulare, în schimb pătrund în stratul intern lipidc al membranelor celulare de unde expulzează apa. Permeabilitatea membranară este astfel alterată, excitabilitatea sa scade, celula este metabolic inhibată (de asemenea, și unele enzime membranare).

În condiții accidentale, efectul depresor asupra sistemului nervos central induce coma și insuficiența respiratorie de origine primar centrală (hipoventilației alveolară).

Acumularea gazului toxic în atmosfera poluată conduce la scăderea concentrației și deci a presiunii parțiale a oxigenului din aerul inspirat.

Hidrosolubilitatea scăzută a acestor gaze (indicele scăzut de partiție sînge/aer) determină acumularea gazului în alveole, cu realizarea unor presiuni parțiale alveolare mari. La aceasta contribuie și creșterea spațiului mort și a capacității de închidere („closing capacity").

Prin cele trei mecanisme se produce o hipoxie gravă de privațiune de oxigen, cu realizarea în primul stadiu a unui sindrom hipoxic-hipercapnic.

În funcție de intensitatea și de ritmul instalării hipoxemiei apare reacția postagresivă și se evidențiază efecte posthipoxice miocardice, neuro-psihice, hepatice și circulatorii.

Prin mecanisme asemănătoare celor de mai sus apar tulburări hemodinamice regionale predominante în mica circulație și tulburări de crază sanguină. Menționăm că ultimele par a fi mai accentuate decît în cazul oxicarbonismului acut datorită afectării de către gazele liposolubile a lipidelor trombocitare.

Se produce în consecință sindromul „pulmonului de șoc" caracterizat prin hipoxemie-hipocapnie de șunt și de difuziune.

Obiective și mijloace terapeutice

Din studiile experimentale, cît și din observațiile clinice efectuate [16], coroborate cu determinările electrofiziologice și de laborator, reies următoarele concluzii importante :

— nivelul sanguin al COHb la internare sau pe parcursul evoluției nu se coroborează cu gravitatea prognostică a cazului. El constituie un criteriu orientativ al implicațiilor terapeutice numai la cazurile foarte recente față de momentul expunerii la toxic.

— gradul de profunzime al comei are o semnificație pronostică limitată, semnificație ce crește dacă se raportează la timpul care a trecut de la scoaterea din mediu, pînă la instituirea tratamentului intensiv.

— elucidarea factorilor de ireversibilitate și a capacității acestora de evoluție spontană progresivă constituie baza obiectivă a stabilirii principalelor obiective terapeutice în cadrul terapiei standardizate.

— desemnarea principalelor determinări paraclinice care să definească amploarea instalării și evoluției factorilor de ireversibilitate creează posibilitatea codificării eficienței terapeutice.

Scanned with OKEN Scanner

Cei mai importanți factori de ireversibilitate care se corelează statistic cu prognosticul bolnavului și pot fi caracterizați paraclinic sînt :

1) *Factorii de progresie a hipoxemiei :*

— Șuntul pulmonar propriu-zis calculat conform ecuației standard [23] aplicată pentru hemoglobina liberă (Hb_T — COHb).

— Edemul pulmonar interstițial apreciat prin valoarea complianței efective (V_T ml/P. insp. max. cm H_2O) [23].

— Tulburarea raportului ventilație/perfuzie apreciată prin amploarea creșterii PaO_2, la trecerea de la ventilația cu aer la ventilația cu oxigen 100% (după 30 min).

— Creșterea spațiului mort raportat la volumul ventilator curent (ecuația Bohr) : $V_D/V_T = (PaCO_2 - P_{\bar{E}}CO_2)/PaCO_2$.

2) *Factorii de progresie a anoxiei celulare :*

— Scăderea debitului cardiac apreciată prin ecuația Fick : Q_T = consumul de oxigen (ml/min)/$CaO_2 - C_{\bar{v}}O_2$.

— Șuntul periferic apreciat prin diferența arterio-venoasă de oxigen și modificarea acesteia la diferite valori ale CaO_2.

— Caracteristicile rheologice sanguine caracterizate prin Ht, osmolaritatea sanguină și coagulogramă.

3) *Factorii de progresie a alterărilor metabolice și a deficitului de oxigen* (O_2 deficit = $(CaO_2 \cdot \dot{Q}_T) - 2\dot{V}_{O_2}$).

— Creșterea consumului de oxigen ($\dot{V}_{O_2}$) prin febră, sepsis, efort muscular (inclusiv cel respirator), convulsii.

— Sindromul hipercatabolic consecutiv stress-ului hipoxic.

Avînd în vedere necesitatea obiectivă de a preveni sau antagoniza în mod eficient acești factori de ireversibilitate, terapia standardizată a comelor prin intoxicații acute cu oxid de carbon sau gaze utilitare răspunde la următoarele obiective terapeutice :

— Epurarea toxicologică rapidă prin oxigenoterapie hiperbară sau izobară cu oxigen 100%.

— Reechilibrarea respiratorie complexă sub monitorizarea gazelor sanguine, a ventilației alveolare și a șuntului pulmonar.

— Reechilibrarea hemodinamică și rheologică sub monitorizarea P.V.C. a debitului cardiac, a trombelastogramei și a timpului Quick.

— Protecția metabolică antihipoxică prin sedare, combatere a convulsiilor, antibioterapie, aport caloric parenteral și terapie metabolică.

Oxigenoterapia hiperbară face obiectul prezentării aspectelor de detaliu într-un alt capitol din prezentul volum. Instituirea măsurilor farmacologice de reechilibrare hemodinamică și rheologică, a măsurilor intensive de reechilibrare ventilatorie și a terapiei de protecție antihipoxică chiar din momentul internării, înaintea primei ședințe de oxigen hiperbar, creează premisele cele mai bune pentru obținerea unei eficiențe maxime, cu incidente sau accidente minime [16].

Oxigenoterapia izobară se efectuează în scopul epurării toxicologice, atunci cînd nu există posibilitatea de oxigenoterapie hiperbară, pînă la instituirea acesteia, între ședințe sau în cadrul măsurilor de reechilibrare respiratorie. Pentru ca oxigenoterapia izobară să fie eficientă în trata-

Scanned with OKEN Scanner

mentul comelor toxice se va efectua, de regulă, prin asistare respiratorie sau ventilație mecanică.

Administrarea de durată a oxigenului presupune monitorizarea PaO_2-ului care trebuie să fie menținut, începînd de la 6 ore după instituirea sa, sub valoarea de 300 mm Hg, pentru prevenirea efectelor toxice proprii ale oxigenului.

Reechilibrarea respiratorie presupune măsuri complexe de ameliorare a ventilației alveolare ($\dot{V}_A$ = (F.R.) (V_T — V_D)), preferîndu-se ventilatoare volumetrice de frecvențe joase și volume curente mari (15 cmc/kg corp); se creează o curbă de insuflație cu flux constant sau decelerativ pentru a ameliora distribuția alveolară; se contracarează edemul interstițial, microatelectaziile și tulburările respiratorii de șunt pulmonar consecutive, prin impunerea presiunii expiratorii finale pozitive sau prin frînă expiratorie combinată cu exsuflație activă. Cazurile extreme de hipoxemie refractară solicită perioade intermitente de ventilație cu presiuni pozitive continue sau oxigenoterapie hiperbară. Fracția inspiratorie de oxigen se ajustează după nevoi.

Reechilibrarea hemodinamică nu se va efectua în nici un caz după criteriul tensiunii arteriale ci, de regulă, după valorile presiunii venoase centrale și variația ei la administrarea de dextran. Dacă se au în vedere valorile P.V.C., rezultă necesitatea realizării unei stimulări inotrop-pozitive concomitent cu o creștere a capacității vasculare periferice. Pentru aceasta se va practica sistematic digitalizarea parenterală cu alcaloizi cu durată medie de acțiune. Concomitent se vor administra droguri alfa-litice (Hydergine, Droperidol, Regitine), în doze individualizate, la 6 ore.

Reechilibrarea rheologică este de maximă importanță în prevenția trombozelor intravasculare și în ameliorarea microcirculației. Se perfuzează sistematic soluții anti-sludge (dextrani) sub heparinizare intermitentă de prevenție: 5 000 u. Heparină la 4 ore i.v.

Corticoterapia se va aplica inițial în doze farmacologice medii (100-200 mg hidrocortizon hemisuccinat la interval de 6 ore) atît pentru efectele de creștere a fluxului periferic cu scăderea edemului interstițial, cît și pentru cele de protecție membranară nespecifică și stimulare a sintezei surfactantului.

Protecția metabolică antihipoxică poate fi realizată, la nivel cerebral, prin administrare continuă de Piracetam (Nootropil) [6, 22], în doze de 12 g/zi, în perfuzie. Mecanismele de acțiune și eficiența sa remarcabilă sînt discutate în capitolul 16 din acest volum.

La nivel miocardic, soluțiile repolarizante formate din glucoză 10% — insulină 20 u/l — KCl 60 mEq/l — Mg SO_4 32-64 mEq/l conferă în condițiile hipoxemiei o protecție antiaritmică. Soluția perfuzată nu va depăși 2 000 ml.

În tabelul nr. 46 se prezintă sumar mijloacele terapeutice din cadrul terapiei standardizate și posologia.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 46. MIJLOACE TERAPEUTICE ÎN CADRUL TERAPIEI STANDARDIZATE ŞI POSOLOGIA

Obiectivul	Măsuri standardizate	Doze, parametrii
1. Epurarea toxicologică	Oxigenoterapie hiperbară	2-3 ATA pt. 60 min. (45 min. platou).
2. Combaterea hipoxemiei	Oxigenoterapie izobară	4-6 L/min.
3. Reechilibrarea respiratorie	Asistare respiratorie	VT : 15 ml/kg
	Presiune finală exp. pozitivă	5 cm H_2O
4. Reechilibrarea hemodinamică şi rheologică	Digitalizare (Lanatozid C)	0,4 mg la 6-8 ore
	Alfa-blocante (Hydergine)	0,3 mg la 6 ore
	Dextran	500 ml la 12 ore
	Heparină	5 000 u la 4 ore
	Hidrocortizon hemisuccinat	100-200 mg la 6 ore
5. Neuro-protecţia metabolică	Piracetam (Nootropil)	12 g/24 ore
6. Protecţia antiaritmică	Soluţii repolarizante	1-2 l/24 ore

EFICIENŢA CLINICĂ A APLICĂRII SISTEMATICE A TERAPIEI STANDARDIZATE

Aplicarea oxigenoterapiei hiperbare pe fondul terapiei convenţionale la un număr de 23 cazuri de come oxicarbonice [22] a dovedit limitele majore ale acestei metode : incapacitatea de a obţine recuperarea cazurilor de comă care au depăşit 12 ore de la scoaterea din mediul toxic pînă la aplicarea sa (9 cazuri — mortalitate 100%) în contrast cu recuperarea spectaculară a cazurilor de comă de diferite profunzimi internate sub această limită de timp (14 cazuri — mortalitate 6,2%). Rezultă că cifra globală de mortalitate prin intoxicaţie acută gravă cu oxid de carbon de 30,4% este deţinută în condiţiile aplicării celei mai avansate metode de epurare şi tratament specific : oxigenoterapia hiperbară. Cifra respectivă corespunde cu datele din literatură [10].

După fundamentarea principiilor terapiei standardizate şi testarea preliminară a eficienţei sale, s-a trecut la aplicarea ei sistematică. Oxigenoterapia hiperbară, pe fondul tratamentului complex, a fost folosită la tratarea unui număr de 37 cazuri de come cu diferite profunzimi (21 come superficiale, 10 come medii şi 6 come profunde). Recuperabilitatea obţinută a fost de 100%, indiferent de gravitatea comei şi de timpul scurs de la scoaterea din mediu şi pînă la internare (7 cazuri au depăşit intervalul de 12 ore).

Din considerente tehnice, în intervalul octombrie 1976-octombrie 1977 s-a aplicat terapia standardizată fără

Scanned with OKEN Scanner

oxigenoterapie hiperbară la un număr de 8 cazuri de come oxicarbonice dintre care 3 come profunde. Recuperabilitatea obținută a fost de asemenea de 100%.

Rezultate asemănătoare au fost obținute în tratamentul comelor prin intoxicații acute grave cu gaze utilitare. Acestea sînt rezumate în tabelul nr. 47.

Tabelul nr. 47. REZULTATELE COMPARATIVE ALE EFICIENȚEI TERAPEUTICE ÎN INTOXICAȚIILE ACUTE GRAVE CU OXID RE CARBON ȘI GAZE UTILITARE

	Tratamentul standardizat		Tratamentul convențional
	Oxigenoterapie hiperbară	Oxigenoterapie izobară	Oxigenoterapie hiperbară
	Mortalitate %	Mortalitate %	Mortalitate %
Come oxicarbonice :			
— superficiale	0	0	0
— medii, profunde	0	0	41,2
Come toxice-gaze utilitare :			
— superficiale	0	0	0
— profunde	0	0	50

CONCLUZII:

Tabelul nr. 48. PROGRAMUL NOSTRU PRIVIND SUPRAVEGHEREA INTENSIVĂ ȘI TRATAMENTUL INTOXICAȚIILOR ACUTE SEVERE CU OXID DE CARBON ȘI GAZE UTILITARE

Măsura terapeutică	Metodologia aplicării	Condițiile aplicării	Criterii de urmărire
1) Oxigen hiperbar 2-3 ATA O_2 100%	— 2-3 ședințe 60' interval 90', în prima zi ; — 2 ședințe/zi, în continuare.	— de urgență ; — căi respiratorii libere (I.O.T.) ; — T.A. peste 80 mm Hg ; — sedarea agitației sau convulsiilor ; — sondaj vezical și gastric	— PaO_2 & Pv O_2 — $PaCO_2$ & Pv CO_2 — EKG & EEG — reflexivitate — evoluție comă — monitorizare
2) Oxigenoterapie izobară O_2 100%	— Ventilație mecanică sau asistată.	— după stop cardiac ; — în edem pulmonar ; — în colaps ; — în sindr. Mendelson ; — în convulsii sub relaxante/barbiturice ;	— aceleași + $\dot{Q}s/\dot{Q}T$ V_D/V_T — complianța efectivă

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 48 (continuare)

Măsura terapeutică	Metodologia aplicării	Condiţiile aplicării	Criterii de urmărire
		— la arşi sau hipotermii accidentale. Pînă la posibilitatea aplicării OHB.	
3) Oxigenoterapie izobară O_2 50%	— Ventilaţie mecanică sau asistată după O_2 100%, 4-6 ore sau între OHB.	— bolnavi în curs de recuperare	— aceleaşi
4) Heparinizare	— 5 000 u la 4 ore sau în perfuzie 1 000 u/oră.	— toţi bolnavii pînă la recuperarea conştienţei ;	— coagulograma
5) Dextran 40 (70)	— 500-1 000 ml/prima zi, 500 ml/zi ulterior.	— toţi bolnavii pînă la recuperarea conştienţei, exceptînd EPA, în funcţie de PVC.	— PVC
6) Lanatoxid C.	— 2-4 ori 0,40 mg i.v./zi	— PVC mare, TA mică; — după oxigenare ;	— monitorizare EKG şi PVC
7) Hidrocorizon	— 2-4 ori 200 mg i.v.	— hipotensiune ; — bloc A-V ;	— T.A., diureză
8) Atropină ; Isuprel	— 1 mg, la nevoie.	— bradicardie sinuzală sau bloc A-V.	— monitorizare EKG
9) Bicarbonat ; THAM	— calculat	— acidoză ;	— EAB
10) Glucoză 10% + insulină + KCl	— perfuzie	— toţi bolnavii.	— PVC
11) Papaverină Hydergin	— 40 mg la 4 ore — 0,3 mg la 8 ore	— toţi bolnavii ; — pînă la recuperare ;	— EEG
12) Miorelaxante	— calculat	— sub V.M. în caz de convulsii ;	— monitorizare
13) Diazepam	— 10 mg repetabil.	— agitaţie psihomotorie.	

BIBLIOGRAFIE

1. ASTRUP, P., KJELDSEN, K., WANSTRUP, J. : *Effects of carbon monoxide exposure on the arterial walls,* Ann. N.Y. Acad. Sci. U.S.A., *1972,* 174, 294.

2. AYRES, M. S., GIANNELLI, S., MUELLER, H. : *Myocardial and systemic responses to carboxyhemoglobin,* Ann. N.Y. Acad. Sci. U.S.A., *1972,* 174, 268.

Scanned with OKEN Scanner

3. CAUGHLEY, W. S. : *Carbon monoxide bonding in hemeproteins.* Ann. N.Y. Acad. Sci. U.S.A., *1972*, 174, 88.
4. CHANCE, B., ERECINSKA, M., WAGNER, M. : *Mitochondrial responses to carbon monoxide toxicity,* Ann. N.Y. Acad. Sci. U.S.A., *1972*, 174, 193.
5. COBURN, R. F. : *The carbon monoxide body stores,* Ann. N.Y. Acad. Sci. U.S.A., *1972*, 174, 11.
6. FILIPESCU, Z., BUŞE-EPURE, S., SITCAI, N. : *Experienţa noastră cu Piracetam în tratamentul comelor de* diferite *etiologii,* Simp. „Nootropil", Bucureşti, *1975*, 7.
7. FORBES, W. H. : *Carbon monoxide uptake via the lungs,* Ann. N.Y. Acad. Sci. U.S.A., *1972*, 174, 72.
8. FRÉJAVILLE, J. P., CHRISTOFOROV, B., BISMUTH, C., PEBAY-PEYROULA, F., BOURDON, R., NICAISE, A. M., POLLET, J. : *Toxicologie clinique et analytique,* Flammarion Méd. Sci., Paris, *1971*, 546.
9. GESTEHBIAND, F., MAMOLI, B., BINDER, H. : *Zur Schwersten Verlaufsform der CO—Intoxication,* Wiene Klin. Wochen., *1976*, 5, 418.
10. GINSBURG, R., ROMANO, J. : *Carbon monoxide encephalopathy : need for appropriate treatment,* Am. J. Psychiatry, *1976*, 133, 3, 317.
11. GOUIN, F., NAVA, G., PEDRANT, G. : *Gazométrie et calcul des shunts au cours des oedèmes pulmonaires non hemodynamiques,* Ann. Anésth. Franç. (special II et III), *1975*, 141.
12. HOLAND, R.B.A. : *Reaction rates of carbon monoxide with human hemoglobin,* Ann. N.Y. Acad. Sci. U.S.A., *1972*, 174, 106.
13. HUGUENARD, P., RICHARD, A., DESFEMMES, C. : *Les oedèmes du poumon par inhalation des gaz et de vapeurs,* Ann. Anesth. Franç. (special II et III), *1975*, 95.
14. LAMY, M. L., HANQUET, M. M. : *Application opportunity for OHB in a general hospital — a two years experience with a monoplace hyperbaric chamber,* Proc. Fourth Int. Congr. Hyperbaric Medicine, Ed. Igaku Shoin, *1970*, 617.
15. LAWSON, D. : *Myocardial infarction after carbon monoxide poisoning,* Lancet, *1961*, 1, 800.
16. NIŢESCU, P., SITCAI, N., BUŞE-EPURE, S., FLOREA, V., SUBŢIRICĂ, E. : *Oxigenoterapia hiperbară şi tratamentul adjuvant în comele oxicarbonice,* Rev. san. mil., *1976*, 3, 319.
17. OHOKI HIROSHI : *Experimental studies on cerebral blood flow in acute carbon monoxide poisoning,* Nippon Hoigaku Zasshi, *1972*, 26, 4, 253.
18. PROZIOSI, T. J., LINDENBERG, R., LEVY, D., CHRISTENSON, M. : *An experimental investigation in animals of the functional and morphologic effects of single and repeated exposure to high and low concentrations of carbon monoxide,* Ann. N.Y. Acad. Sci. U.S.A., *1972*, 174, 319.
19. PRYDE, E. H., FRANKEL, E. N., COWAN, J. C. : *Reactions of carbon monoxide with unsaturated fatty acids and dervatives.* Review, J. Am. Oil Chem. Soc., *1972*, 49, 8, 451.
20. ROSEN, A. J. : *Shock lung — fact or fancy ?* Surg. Clin. North. Am., *1975*, 55, 3, 613.
21. ROUGHTON, F. J. W. : *Echilibrium of carbon monoxide with human hemoglobin in the whole blood,* Ann. N.Y. Acad. Sci. U.S.A., *1972*, 174, 193.
22. SITCAI, N., NIŢESCU, P., BUŞE-EPURE, S., SUBŢIRICĂ, E., FLOREA, V., FILIPESCU, Z. : *Consideraţii critice asupra eficienţei oxigenoterapiei hiperbare în intoxicaţiile acute,* I-ul Congr. Nat. Anest. Ter. Intens. Bucureşti, *1976*.
23. STEWARD, R. D., PETERSON, J. E., FISHER, T. N., HOSKO, M. J., BARRETTA, E. D. : *Experimental human exposure to high concentrations of carbon monoxide,* U.S. Natn. Tech. Inform. Serv., *1972*, 210100.
24. WITSCHI, H. and CÔTE, M. G. : *Biochemical pathology of lung damage produced by chemicals,* Fed. Proc., *1976*, 35, 1, 89.

Scanned with OKEN Scanner

18. ASISTENȚA PSIHOLOGICĂ ÎN TOXICOLOGIA CLINICĂ

Psiholog ALEXEI FLORESCU

Specificitatea terapiei psihologice în tratamentul intoxicațiilor este condiționată de doi factori cu implicații directe : tipul serviciului medical și cazuistica în care un rol preponderent îl joacă intoxicația voluntară și nevroza traumatică.

CARACTERIZARE GENERALĂ A SERVICIULUI

O trecere rapidă în revistă a caracteristicilor principale ale serviciului urmărește o aprehensiune a atmosferei existente în anturajul bolnavului, a ambianței psihologice în care decurge vindecarea și, în consecință, abordarea posibilelor remedii în favoarea ortotimizării bolnavilor. Principalele diferențe ale serviciului toxicologic față de un serviciu medical obișnuit se rezumă în următoarele puncte : ritmul intensiv de lucru, tehnicitatea înaltă a asistenței medicale, structura ierarhizată a personalului medical și caracteristicile specifice bolnavului intoxicat.

Ritm intensiv. Serviciul de toxicologie este un sector de terapie intensivă care are în componență medici cu specialitatea anestezie-reanimare, asistenți și infirmiere.

Intoxicațiile constituie, datorită riscului vital, urgențe medicale ce impun atît tratarea promptă cît și asistența continuă la patul bolnavului. Tratamentul intensiv duce la un rulaj mare al bolnavilor, media de spitalizare fiind mică (4 zile în cazuistica noastră).

Tehnicitate înaltă. Bolnavii, în mare majoritate, sînt aduși în comă fiind permanent perfuzați, protezați cardio-respirator, aspirați traheo-bronșic, cateterizați, monitorizați cardiac. Ei sînt dependenți și de alte tehnici specializate sau aparatură mai mult sau mai puțin sofisticată în situații foarte grave, cum ar fi : hemoperfuzie, hemodializă, oxigenoterapie hiperbară etc.

Aspectul cu totul neobișnuit al unui salon de reanimare toxicologică datorat numărului mare de aparate plonjează bolnavul într-un univers pe care nu-l stăpînește, avînd în momentul trezirii un sentiment de

Scanned with OKEN Scanner

respingere a unui anturaj neînțeles. În locul consultului medical obișnuit, „călduț", în care palparea corpului bolnavului, întrebările relative la boală creează o atmosferă de grijă afectuoasă, pacientul se găsește într-un dialog cu aparatele (5), într-un salon în care personalul medical este permanent în alertă și orientat către problemele vitale ale celorlalți bolnavi.

Structura ierarhizată a personalului medical. Problemele acute, pe care le ridică bolnavii, impun intervenții rapide și bine specializate, în care fiecare membru al echipei terapeutice are sarcini precise.

Echipa de intervenție are în frunte medicul reanimator, după care, pe niveluri diferite, se situează medicii secundari sau interni, asistenții și infirmierele. Dacă specialiștii din nivelurile superioare își manifestă competența pe timpul tratamentului față de asistenți și infirmiere, aceștia din urmă și-o manifestă față de bolnavi, complexul uman terapeutic situînd bolnavii pe ultima treaptă a ierarhiei. Necesitatea unei astfel de ierarhizări nu este impusă numai de o scară a competenței, ci și de eficiența practică a acestei organizări. Informația circulă de la analize de laborator și constatările aparatelor către medic, mai departe către asistenți și infirmiere sub forma conduitei terapeutice de urmat cu consecințe asupra bolnavilor. În fața obiectivității analizelor, rezultatelor înregistrate de aparate sau a examenului clinic, informația culeasă de la bolnav nu are o valoare esențială. Aceasta se poate referi la stări subiective, la necesități sau probleme pe care le are bolnavul, fiind nesemnificativă pentru tratamentul intoxicației.

Ierarhizarea este simțită de bolnav nu sub aspectul eficienței ei, ci subiectiv, legat de statul său în grupul în care proaspăt a intrat, cu atît mai mult cu cît necesitățile psihologice în stare de boală sînt diferite față de cele din perioada de sănătate. Interesul față de bolnavii vindecați, dar aflați încă sub observație, audierea relatărilor lor pot asigura un climat confortabil, de bine afectiv, atunci totuși cînd nu există nici o tendință de curiozitate reportericească sau reprobatoare.

În acest sens s-a creat în sectorul toxicologic un serviciu de asistență psihologică specializată, menit să diminueze sentimentul de frustrare creat de ritmul intensiv de lucru, de tehnicitatea înaltă sau de structura ierarhizată a echipei terapeutice specifice în tratamentul intoxicaților.

În cazul în care necesitățile psihologice ale bolnavilor sînt satisfăcute, evenimentele salonului nu numai că nu sînt psihotraumatizante, ci constituie motive de apreciere ale serviciului ; intrarea în criză a unuia din pacienți sau manevrele de resuscitare ale altuia nou venit pot aduce percepția promptitudinii asistenței terapeutice, îndemînării și priceperii membrilor echipei. Dacă intervenția a fost nereușită și impasul s-a soldat cu moartea bolnavului, este suficient să se dea celorlalți pacienți cîteva explicații asupra specificității faptului văzut și eventual asupra cauzelor care au generat moartea, pentru ca aceștia să nu simtă nici un fel de anxietate. Explicațiile nu au valoare în sine, deoarece starea regresivă în care se găsește bolnavul îl îndepărtează de raționalitatea adultă, ele ajută totuși la întreținerea sentimentului de siguranță pe care i-l conferă echipa

Scanned with OKEN Scanner

terapeutică, netulburată de un eveniment particular a cărui înțelegere există.

Bolnavul intoxicat. Termenul de regresie este fundamental în înțelegerea psihologică a oricărui bolnav. După cum se știe, fenomenul regresiv caracterizează de fapt activitatea oricărui individ ; în fața unei probleme facem apel întîi la ceea ce știm pentru a o rezolva, adică regresăm la ceva anterior, după care abia, odată cu eșecul metodelor cunoscute, construim o schemă de acțiune nouă, adică progresăm.

Starea de boală, în genere, constituie un impas existențial în fața căruia individul regresează, într-o măsură mai mare sau mai mică, la modalități de comportament anterioare, situate în mod obișnuit în copilăria bolnavului.

Bloch și Sivadon (8) consideră că principalele caracteristici ale individului în stare de boală sînt :

a) reducție spațio-temporală a interesului (bolnavul trăiește acum și aici) ;

b) egocentrism (se raportează la lume fără să se poată detașa de propria-i persoană) ;

c) dependență (am putea spune afectivă, dar de multe ori este substituită prin simpla nevoie de a fi îngrijit).

De la aceste caracteristici nu face excepție nici bolnavul intoxicat, atîta doar că starea de comă îl aduce într-o regresie mai accentuată, avînd la trezire, pe fondul unei conștiențe scăzute, adevărate renunțări la cenzura adultă sub forma unor stări oniroide.

Principalele direcții spre care am orientat tratamentul psihologic în sectorul de toxicologie clinică au fost :

a) satisfacerea nevoii de a regresa a pacientului, de a fi îngrijit, ascultat și acceptat conform imperativelor pe care reluarea atitudinilor infantile le impun, în care autoritățile medicale devin autorități parentale, printr-un transfer de energie în timp și în spațiu ;

b) recîștigarea maturității odată cu procesul vindecării, prin transformarea dependenței în independență. Trebuie menționat că reluarea autonomiei comportamentale nu vine de la sine, beneficiul secundar regresiei psihice în stare de boală prelungind-o dincolo de nevoia obiectivă de îngrijire medicală ;

c) tratarea specifică a bolnavilor în funcție de psiho-diagnostic.

CAZUISTICĂ ȘI TRATAMENT

Acest paragraf ar fi fost mult mai nimerit să se numească „Psihoterapia bolnavilor cu intoxicație voluntară", deoarece peste 85% din intoxicații sînt voluntare, iar asistența psihologică capătă în acest caz o specificitate aparte și o importanță mult crescută datorită riscului de recidivă a intoxicației, care ar putea fi letală o a doua oară, sau complicațiilor psihopatologice posibile.

Dacă în primul paragraf ne-am referit la factori psihologici generali, în continuare vom individualiza asistența psihologică în funcție de cazuistică. Această specificitate este dată în primul rînd de intoxicația provocată ca o tentativă de suicid și de apariția, în unele cazuri, a unei simptomatologii post traumatice.

Intoxicația voluntară constituie o tentativă de suicid, adică un act ratat de a întrerupe viața, nefiind numai un sindrom toxicologic, ci și

Scanned with OKEN Scanner

unul psihopatologic, cu un grad foarte mare de reactivitate. Numai 2% dintre bolnavii trataţi de noi au fost psihotici. Marea majoritate a bolnavilor erau la prima încercare de substituire patologică a unei dorinţe refuzate, deci la prima manifestare nevrotică. Caracterul nevrotic al tentativei de suicid rezidă din compromisul pe care bolnavul îl face între dorinţă şi cenzură, între dorinţa de moarte şi de viaţă. Ambivalenţa pulsională s-a exprimat printr-o ambivalenţă comportamentală faţă de sinucidere, prin şansa pe care şi-au acordat-o bolnavii de a fi salvaţi : tentativa a fost efectuată într-un loc public sau a fost corelată cu venirea unei persoane la locul respectiv ; au fost anunţate de suicid printr-un bilet, telefonic sau chiar prevenite, anumite persoane ; s-au lăsat la vedere cutiile în care se găsea toxicul, etc. Chiar şi cele mai puternice dorinţe de a muri au avut o notă de ambivalenţă. Aceasta reflectă contextul conflictual relaţional în care se găsea bolnavul şi exprimă un mesaj destinat anturajului.

Mesajul poate fi uşor perceput de cei din jur ca fiind un şantaj, în special atunci cînd nu există dorinţa de a satisface bolnavul. Beneficiul scontat prin ratarea sinuciderii aduce bănuiala acestora asupra nonintenţiei individului de a se omorî. Anticiparea sau chiar percepţia acestei presupuneri este în măsură să aducă fuga definitivă a bolnavilor prin reuşita într-o nouă tentativă de sinucidere.

Pentru a preîntîmpina o nouă traumatizare a subiecţilor, de data aceasta de către personalul medical, am preferat utilizarea termenului de *apel* în locul celui de *şantaj*. Apelul a fost întotdeauna îndreptat către o persoană investită cu puterea de a rezolva conflictul sau de a ajuta într-un fel, cum ar fi : părinţi, rude, medic, prieteni, societate în genere sau însăşi persoana frustrantă.

În cazul tentativei de suicid percepţia reală, a priori actului suicidar, a acestui apel nu a fost făcută ; individul ratînd ultima şansă de a fi luat în serios, se simte singur, incapabil de a rezolva problema sa şi, în disperare, trece la ultima posibilitate de comunicare, sub formă comportamentală de această dată, la actul de a se omorî.

Sentimentul de ruptură cu ceilalţi a apărut odată cu trezirea, prin exprimarea regretului de a mai fi în viaţă, a sentimentului de inutilitate pe care-l are.

Actul suicidar nu este numai autoagresiv şi un apel, ci posedă şi o funcţie heteroagresivă, care evocă o persoană din anturaj, fiind creată de însăşi existenţa apelului, prin transferul unei părţi de responsabilitate în exterior şi care aduce o notă de culpabilitate şi curiozitate reprobatoare a societăţii asupra persoanei frustrante.

Nu în toate cazurile orientarea acestei comunicări îşi găseşte subiectul aşteptat, ea primind un răspuns contrar dorinţelor bolnavilor şi negăsind nici un substitut adecvat cererilor sale ; indivizii pot avea un mobil de recidivă în tentativa de suicid sau de alunecare pe panta psihopatologică. Riscurile sînt cu atît mai mari cu cît la bază stă o personalitate imatură, există antecedente suicidare sau nevrotice, acompaniament psihopatologic al actului suicidar, o stare somatică proastă etc. Important este, de asemenea, mediul de viaţă pentru : resursele de relaţionare pe care le oferă, atitudinea anturajului faţă de bolnav, situa-

Scanned with OKEN Scanner

ţiile dificile (lipsa de bani, creşterea responsabilităţilor etc.), disponibilităţile de susţinere morală, existenţa unei profesiuni etc.

Terapia. Bolnavii cu tentativă de suicid constituie urgenţe psihiatrice şi, în consecinţă, este necesar un tratament rapid, capabil să remită simptomul suicidar de o manieră durabilă. Spitalizările în servicii psihiatrice specializate în tratament medicamentos nu s-au dovedit eficiente, mulţi bolnavi recidivînd chiar cu psihotropele administrate în tratament. În aceste situaţii remisiunea stării depresive se obţine în maximum trei săptămîni, dar odată întorşi acasă din spital bolnavii se reîntîlnesc cu vechile probleme pe care în continuare nu reuşesc să le soluţioneze şi repetă tentativa. Singurii bolnavi transferaţi într-un serviciu psihiatric au fost bolnavii psihotici şi cei neurastenici care necesitau pensionarea, spitalul de psihiatrie constituind calea legală de pensionare din motive de boală psihică. Numărul lor însă este foarte mic (2,5%) în comparaţie cu cel al bolnavilor externaţi.

Relaţia intimă dintre tulburarea existentă şi mediul bolnavului a ascuns în fapt cheia tratamentului psihologic. Evaluarea corectă a acestor legături, a mecanismelor de transformare a trebuinţelor bolnavilor în simptoame psihice, precum şi resocializarea lor au constituit baza tratamentului psihologic. Drumul pînă la vindecare însă trece mai întîi prin personalitatea terapeutului şi prin relaţia terapeutică stabilită.

Ambianţa terapeutică. Terapeutul se situează undeva între mediul patogen şi bolnav. El reprezintă o primă treaptă de readaptare a bolnavului la mediul său, facilitînd întîi de toate adaptarea bolnavului faţă de el.

Imaginea sa trebuie să abordeze o linişte interioară, siguranţă şi control asupra a ceea ce îl înconjoară. Situarea tentativei de suicid între urgenţele psihiatrice impune o manieră intervenţionistă mai directivă de abordare a psihoterapiei, necesitatea ca întreg interesul terapeutului să fie concentrat asupra bolnavului, astfel încît acesta să se simtă permanent ajutat în momentele penibile resimţite. Prin aceasta ne îndepărtăm de psihoterapia psihanalitică, care totuşi constituie fundamentul teoretic al intervenţiei. „Neutralitatea binevoitoare" nu este lăsată de-o parte total, ci doar acea parte care ar putea atrage percepţia unui eventual refuz din partea terapeutului.

Maniera neintervenţionistă, proprie psihanalizei, poate duce la două situaţii diferite, amîndouă de nedorit.

Prima constă în cazul în care atitudinea de „laisser-faire" a terapeutului face să treacă întreaga responsabilitate pe umerii bolnavului, acesta să se simtă din nou singur şi nesusţinut şi să părăsească terapeutul, aşa cum anterior şi-a părăsit întreg anturajul.

A doua situaţie constă în investirea puternică a terapeutului şi crearea implicit a unei stări de dependenţă care îngreuiază mult intervenţia rapidă şi resocializarea. Neparticiparea aparentă a terapeutului creează un „ecran alb" pe care bolnavul este liber să-şi proiecteze tensiunile şi, găsind un substitut adecvat, el se rupe de vechile relaţii, simptoamele se remit, dar o eventuală rupere constituie o nouă traumă. Ori, în condiţiile circulaţiei

Scanned with OKEN Scanner

rapide a bolnavilor din serviciile de toxicologie, o asemenea strategie ar necesita timp, chiar dacă cîştigul ar viza straturi mai profunde din personalitatea bolnavului. Utilizarea psihanalizei s-a impus totuşi în unele cazuri.

Climatul terapeutic al bolnavilor cu tentativă de suicid se stabileşte, prin maniera directivă, la un nivel emoţional ridicat, cu manifestări exterioare revelatoare în acest sens. Este de la sine înţeles că trebuie lucrat într-o cameră liniştită, fără telefon, sonerie sau în care circulă oameni. Asemenea noxe ar putea determina fie o retragere a bolnavului, fie o stare de angoasă sau de stimulare excesivă a unui tablou deja foarte complex.

Confruntarea bolnavului cu mediul său a fost făcută numai atunci cînd alianţa terapeutică a fost realizată, atunci cînd pacientul s-a identificat cu imaginea terapeutului, descrisă mai sus, asigurat în evoluţia sa de multe ori contradictorie pînă atunci. În această perioadă a fost evitată şi întîlnirea noastră cu mediul său pentru ca bolnavul să nu simtă o complicitate subînţeleasă sau să interpreteze un asemenea lucru. Contactul cu familia sau persoanele apropiate bolnavului a fost însă necesar în perioada resocializării acestuia.

Psihoterapia individuală. Prima şedinţă a fost făcută la patul bolnavului în momentul trezirii sau puţin timp după aceea. Şedinţa a fost de natură încurajatoare, deculpabilizantă şi fără un dialog lung sau dus prea departe, în ciuda tentaţiei de exhibare pe care o are bolnavul în această stare de obnubilare, în care integrează puţin şi este amnestic la trezirea completă, totul pentru că acesta să simtă susţinerea pe care asistenţa medicală i-o oferă.

A doua şedinţă (în multe cazuri ultima) a avut loc la trezirea completă a bolnavului. Prezenţa noastră a fost percepută ca a unui membru din echipa terapeutică fără a ne fi definit precis funcţia. Am folosit ca pretext de discuţie completarea foii de observaţie, cunoaşterea stării de moment a bolnavului, elucidarea unor probleme administrative etc. Această introducere a creat o aură de neutralitate intervenţiei şi a permis, prin necesitatea obţinerii unor informaţii formale, stabilirea unei relaţii informale care să ducă în cele din urmă la o apropiere faţă de bolnav.

S-a evitat cu desăvîrşire orice atitudine reprobatoare, moralizatoare sau pedagogică, chiar dacă bolnavii au ajuns să ceară un asemenea lucru indirect prin dorinţa de a fi sfătuiţi sau conduşi.

Informaţiile pe care le-am obţinut de la pacienţi în vederea psihoterapiei se împart în următoarele categorii :

a) tabloul semiologic actual ;

b) antecedentele patologice, psihice sau somatice ;

c) istoria bolii actuale (şi a celor trecute dacă este cazul) ;

d) cunoaşterea poziţiei bolnavului în profesiune, familie, societate în genere ;

e) evaluarea riscului de recidivă suicidară.

În alcătuirea tabloului semiologic ne-a interesat nu numai informaţia adusă de pacient, ci şi comportamentul său, ţinuta vestimentară, mimica, eventuala discordanţă, coloratura afectivă a discursului, debitul verbal, formalismul etc. Această analiză a fost dinamică fiind realizată pe tot parcursul terapiei.

Scanned with OKEN Scanner

Patologia actuală a fost legată de cea trecută, în cazul în care a existat. Tentativa de suicid însă constituie un prim moment psihopatologic în viața unui individ, legîndu-se mai mult de o problemologie umană, decît de psihopatologie în sine.

Istoria personală și locul pe care-l ocupă bolnavul în societate permit înțelegerea evoluției psihopatologice și a posibilităților de reabilitare psihică a bolnavului.

Evaluarea potențialului de recidivă suicidară a fost făcută în cele mai mici detalii. Mai aproape de realitatea bolnavilor noștri a fost o apreciere calitativă și mai puțin una cantitativă și standardizată de tipul testului psihologic sau anchetei sociale, care ar fi adus inconveniente multiple : bolnavii depresivi refuză în general să efectueze un test, deoarece situația lor de persoane „refuzate" îi face să vadă în „test" un nou refuz, o nouă „punere la punct a lucrurilor" din partea lumii exterioare și ajung în acest fel să-l respingă ; în plus, reactivitatea mare a tentativei de suicid îi face pe bolnavi să fie cu problema „crudă", preocupîndu-i în totalitate și îndepărtînd dorința de a fi măsurați și diagnosticați într-un moment în care orice comparație cu ceilalți n-are nici o legătură cu situația lor particulară. Evaluarea calitativă a riscului de recidivă suicidară a permis o apropiere treptată de bolnav în care principalul scop n-a fost diagnosticul, ci tratamentul psihologic. Punctarea elementelor de interes pentru această evaluare a fost făcută dinamic, în timpul conversației, astfel încît bolnavul să nu se simtă observat și analizat, ci ajutat.

Interesează din acest punct de vedere de la elaborarea însăși a unui nou plan suicidar pînă la orice comportament cu alură suicidară, cum ar fi : discuții despre moarte, metode de sinucidere, superioritatea morții, teme ca „familia este mai bine fără bolnav", refuz alimentar, indiferență față de procesul dezintoxicării. Mai interesează : elemente psihopatologice (timia bolnavului, depresia sau discordanța afectivă fiind elemente de prognostic rezervat, antecedente suicidare), starea somatică, mediul de viață (așa cum am amintit anterior), posibilitatea identificării bolnavului cu persoane dispărute (decedate, plecate etc.), existența unor planuri de viitor.

Acest mod de evaluare nesistematizat propriu-zis cere o oarecare acomodare și face apel mai degrabă la „simțul" terapeutului, la știința lui a ceea ce înseamnă un bun comportament uman.

Existența unui plan de informare și a tratamentului bine elaborat a permis de fapt depășirea momentelor dificile ale terapiei reprezentate de închiderea inițială a bolnavului, de eventualele blocaje care apar în timpul dialogului. Aceste momente penibile au putut fi evitate prin schimbarea discuției de la un domeniu la altul, prin abordarea mai întîi a problemelor de mai mic interes și abia apoi a aspectelor intime de viață. Cu prima ocazie blocajele apărute în dialog au fost reluate pentru a fi elucidate deoarece ele ascundeau un conținut emoțional ridicat, iar informația asociată lor putea fi de fapt revelatoare asupra tentativei de suicid.

În momentul în care relatarea a devenit spontană, liberă, întreaga ființă a bolnavului urmărește terapeutul pentru a constata în ce măsură este acceptată ea și incapacitatea ei. Este de fapt momentul de

Scanned with OKEN Scanner

maximă dependență față de terapeut, momentul în care bolnavul așteaptă soluții, cere sfaturi. În mod deliberat, prin evitarea acestei dorințe și împingerea analizei cît mai departe, am determinat bolnavul să găsească singur soluțiile, pe care cel mult să le discute. De fapt, am intrat într-o nouă fază : aceea de acceptare a bolnavului nu numai cum a fost, ci și cum o să fie, persoană matură și independentă, capabilă să depășească singură obstacolele. Terapia din necesară și nedorită a devenit acum utilă, bolnavul într-o stare de maturitate afectivă (din regresiv a devenit progresiv) poate să treacă la un alt aspect al psihoterapiei, intelectual, al cunoașterii de sine, a cunoașterii mecanismelor care au stat la baza formării comportamentului suicidar pentru a readuce definitiv comunicarea socială în locul celei patologice.

Suicidul a reprezentat întotdeauna o comunicare către o persoană sau către societate sub forma unui apel sau a unei culpabilizări. Conștientizările respective nu au un rol curativ în sine, ci unul profilactic ; într-o nouă situație de criză tentația autoagresivă va putea fi atunci interpretată în adevărata ei semnificație. Revelator în acest sens poate fi numărul minim de recidive înregistrate în urma psihoterapiei bolnavilor cu tentativă de suicid.

Un alt element de profilaxie a tentativei de suicid a fost asigurarea bolnavului asupra continuității în timp a relației terapeutice atunci stabilită ; astfel, în orice moment, oricît de grave ar fi eșecurile suferite, el știe că există un loc unde este primit și acceptat fără condiții. Rolul acestei continuități este mai degrabă cognitiv, relația terapeutică stabilită nefiind profund investită afectiv prin această metodă. Faptul permite să nu se creeze o dependență de orice natură de serviciul psihologului ; terapeutul va fi căutat numai într-o stare de necesitate, pentru rezolvarea unor momente de impas sau a unor stări potențial suicidare.

Caz clinic. Bolnava P.L. a fost internată în serviciul nostru cu diagnosticul de intoxicație acută voluntară cu ciclobarbital, avea 23 de ani, de meserie asistentă medicală, necăsătorită. La trezirea completă prezintă o stare depresiv-anxioasă cu elemente obsesive. A reacționat prin tentativă de suicid în urma unei decepții amoroase.

Mama bolnavei decedase cînd fiica avea 15 ani, în urma unui neoplasm, funcția ei în familie fiind preluată de pacienta noastră încă cu mult înainte de decesul mamei. Această funcție nu privea bineînțeles decît aspectul obligativităților materiale dintr-o familie, P.L. fiind frustrată de afecțiunea și grija cu care un copil crește. A fost conștientizată această carență afectivă orientată preponderent către tată și nefructificată datorită maturității timpurii a fetei și a posibilelor implicații imorale a unei strînse legături între tată și fiică, scăpate de sub cenzura mamei. Conștientizarea reușește, bolnava ajungînd să aducă în actualitate elemente vechi, legate de acest fapt, cu sentimentul unei revelații asupra vieții ei : a fost un copil nedorit de tată, care a și părăsit familia cînd aceasta s-a născut, pe motiv că fata n-ar fi fost a lui. A revenit la vîrsta de 3 ani ai fetei, revenire acceptată de mamă pentru

Scanned with OKEN Scanner

copil. Ulterior relaţiile dintre părinţi s-au menţinut proaste, tatăl bătînd-o pe mamă, chiar şi cînd aceasta era bolnavă. În asemenea condiţii pacienta noastră a fost frustrată profund, producîndu-se o puternică identificare cu mama ei, cu o nevoie afectivă, de asemenea puternică, din partea tatălui (fructul neatins).

Este interpretată ca posibilă legătura dintre moartea mamei şi apelul la suicid, rod al identificării dintre mamă şi fiică. Bolnava a părăsit spitalul într-o stare timică bună, cu un potenţial scăzut de recidivă, acceptînd ideea că poate fi părăsită chiar dacă un eşec amoros revitalizează o problemă complexă familială care nu asigură suportul în vederea depăşirii obstacolelor inerente vieţii.

Exemplul a fost dat în special pentru înţelegerea manierei intelectualiste şi mai puţin relaţionale de tratament a unui bolnav cu intoxicaţie voluntară. Tehnica, cu toate că a conţinut în mare elementele descrise anterior, a făcut apel şi la elemente de psihoterapie psihanalitică.

Atunci cînd fondul nevrotic a fost şi mai accentuat, coloratura psihanalitică a psihoterapiei a fost mai evidentă. Totuşi caracterul de urgenţă impune, în asemenea cazuri, necesităţi de rapiditate, fiind nevoie să se ţină şedinţe de narcoterapie şi hipnoterapie.

Menţionăm că bolnavii intoxicaţi, care necesită o spitalizare prelungită, cu o suferinţă somatică importantă, cum sînt bolnavii cu ingestie de sodă caustică, comunică cu dificultate. La această categorie de pacienţi am înregistrat totuşi numai o singură recidivă, la un bolnav care era de fapt un psihopat polimorf grav. Este foarte posibil ca spitalizarea în urma unei asemenea tentative de suicid să aducă o condiţionare negativă puternică faţă de aceasta.

Bolnavii cu intoxicaţii accidentale au fost investigaţi în egală măsură datorită posibilei generări inconştiente a accidentului, caz în care intoxicaţia a fost considerată voluntară şi a fost tratată ca atare.

Relaţiile cu familiile intoxicaţilor. Primul contact care a fost stabilit cu acestea s-a realizat odată cu interesul lor pentru starea bolnavului. Conduita generală a personalului medical în asemenea situaţie a fost de prudenţă, chiar dacă s-a considerat că vindecarea este iminentă. Această strategie n-a reprezentat numai un factor de siguranţă în faţa unor riscuri nebănuite, ci a permis şi sensibilizarea mediului familial asupra gravităţii situaţiei conflictuale în care se găsea bolnavul.

Sub pretextul de a spune lucruri „importante“ membrii din familiile bolnavilor, cei mai culpabili de nereceptivitate la apelul bolnavilor, au dorit să stea singuri de vorbă cu medicul reanimator sau psihologul. În multe cazuri această atitudine a ascuns componente agresive la adresa bolnavului, riscîndu-se o degradare a relaţiei terapeutice. În măsura în care s-a putut, întrevederile au fost făcute de faţă cu bolnavii, fără să se permită insinuări sau aluzii cu subînţeles pentru terapeut. S-a încercat restabilirea dialogului echilibrat dintre bolnav şi mediul său fără ca acesta să simtă subiectivitatea alianţei terapeutice. Cei în cauză însă au trebuit să simtă fermitatea şi capacitatea de a stăpîni situaţia, să simtă în contactul pe care l-a avut cu noi stăpînirea unei me-

Scanned with OKEN Scanner

tode clare, fără echivocuri în dialog, într-o şedinţă care nu durează la nesfîrşit, ci se încadrează în limitele unei eficienţe.

NEVROZA TRAUMATICĂ

Este cunoscută şi sub denumirile de angoasă acută, psihoză acută, reacţie emoţională patologică, psihogenie sau reacţie acută de stress şi reprezintă una din complicaţiile psihopatologice cele mai frecvent întîlnite la bolnavii intoxicaţi fie ca ecou al şocului toxic, fie cînd intoxicaţia este voluntară şi reprezintă un simptom al unei nevroze traumatice. Menţionăm că am mai avut în grijă bolnavi cu nevroză traumatică provocată de accidente rutiere, accidente montane şi de cutremurul din 4 martie 1977.

Nevroza traumatică este o reacţie psihopatologică declanşată de un şoc emoţional. Principalele ei caracteristici sînt :

— legătura strînsă a bolii cu un eveniment actual din viaţa bolnavului ;

— simptoamele se organizează în jurul unuia central (angoasă sau depresie) şi reprezintă reacţii afective violente care implică trecutul şi ereditatea bolnavului ;

— afecţiunea constituie o urgenţă psihiatrică şi are un grad înalt de reversibilitate în urma tratamentului.

Descrierea clinică a şocului. Nu vrem să ne referim la fenomenologia propriu-zisă a nevrozei traumatice, ea fiind cunoscută şi descrisă în tratatele clasice de psihiatrie. Amintim doar că principalele entităţi gnoseologice se împart în două categorii : reacţii acute de şoc şi reacţii acute de subşoc [2, 6].

Descrierea ca atare a formelor pe care le ia nevroza traumatică nu ne-ar fi permis o tratare dinamică a bolnavilor ; de aceea am urmărit evoluţia interrelaţiei dintre organism şi stress. Patru faze mai importante au putut fi descrise : faza anticipatorie, faza de impact, faza de retragere şi faza posttraumatică [10].

a) *Faza anticipatorie.* Cea mai mare parte dintre bolnavii avuţi în observaţie trăiau cu iluzia atotputerniciei lor în faţa oricărui pericol. Acest comportament era adaptativ, scutindu-i de o stare de alertă continuă sau periodică, obositoare şi neplăcută.

O treime din bolnavi nu erau la prima experienţă şocantă, aveau conştiinţa vulnerabilităţii lor şi, în funcţie de personalitatea de bază, anxietatea pericolului mergea de la imaginarea acestuia cu o bună rezolvare tot imaginară, pînă la fobii, sentimente de vinovăţie etc., trecînd prin stări anxioase de diferite grade. Foarte puţini trăiau anticipativ pericole diverse datorită unei labilităţi psihice constituţionale.

Faza anticipatorie se poate prelungi în perioada de impact, creînd reacţii neadaptative în această fază a şocului şi poate cuprinde tot restul **vieţii individului odată şocat.** Bolnavii fixaţi în această fază manifestau o proastă adaptare la viaţă, stări anxioase în faţa unor pericole potenţiale, cu tulburări accentuate neurovegetative, nevroze fobice. Cu toată variabilitatea simptomatologică, manifestările se centrează în jurul unui simptom central (anxietatea). Asistenţa psihologică a acestor bolnavi a fost esenţială în reabilitarea psihică urmărită.

b) *Faza de impact.* Aduce la toţi indivizii o stare psihofiziologică par-

Scanned with OKEN Scanner

ticulară, specifică acțiunii în vederea supraviețuirii unui pericol iminent.

Din punct de vedere psihologic indivizii își situează atenția în prezent sau în viitorul imediat, cu un nivel de activitate mentală ridicat. Reacția fiziologică imediată șocului se traduce printr-un răspuns vaso-motor, creșterea secrețiilor de epinefrină și norepinefrină, midriază, sporirea tensiunii musculare, glicemiei, hormonului antidiuretic și hormonului steroid adrenocortical, tahicardie și dispnee.

Indivizii cantonați în faza anticipatorie au avut în faza de impact o reacție dezvoltată în jurul anxietății. Astfel am putut constata la bolnavii urmăriți reacții sincopale sau cel puțin o scădere a nivelului de conștiință, dismezii, stări disociative, confuzionale, comportamente repetitive și automate, psihoze isterice.

Durata maximă a fazei de impact este de cîteva ore.

c) *Faza de retragere.* În această fază are loc o scădere a reacțiilor psiho-fiziologice specifice șocului, o restabilire a personalității, cu revenirea memoriei, controlului comportamental, rațiunii. Clinic, un mare număr din indivizi prezintă o regresie afectivă care implică nevoia de securizare, de afecțiune, de susținere în genere. Din punct de vedere social ei caută integrarea în grupul celorlalți indivizi afectați de șoc, fiind interesați de a cunoaște și alte întîmplări, în vederea situării lor în cadrul grupului de apartenență.

Ca și faza precedentă, faza de retragere are o durată scurtă, tot de numai cîteva ore.

d) *Faza posttraumatică.* Începe odată cu restabilirea completă a identității sociale a indivizilor, cu reintegrarea în grupul socio-profesional și integrarea experienței nou acumulate între celelalte preexistente, într-un cuvînt readaptarea individului la viața obișnuită și la problemele ei. O asemenea situație depinde de personalitatea de bază, prin felul în care șocul se suprapune pe restul evenimentelor trăite ; de grupul din care face parte individul, prin suportul pe care-l primește de la el ; de acțiunea „leaderului" din perioada șocului și după aceea ; de caracteristicile șocului și poziției individului față de el ; de libertatea de exprimare a încărcăturii emoționale provocate de șoc și, în sfîrșit, de tratamentul medical în cazul unei evoluții patologice. Această evoluție ține de ratarea reacției posttraumatice adecvate ; fondul simptomatologic este depresiv și cuprinde devalorizarea de sine și a lumii înconjurătoare, sentimente de vinovăție (de a fi scăpat), de autoagresiune, tentative de suicid, acte compulsive expiratorii, vise catastrofice recurente, agresivitate, neurastenie.

Cauzele principale de apariție ale acestor simptoame, care pot cuprinde tot restul vieții unui individ, s-au datorat unei trăiri incomplete a șocului emoțional, unui rol suportiv minor primit din afară și, în primul rînd, de calcarea evenimentului șocant peste probleme psihologice preexistente.

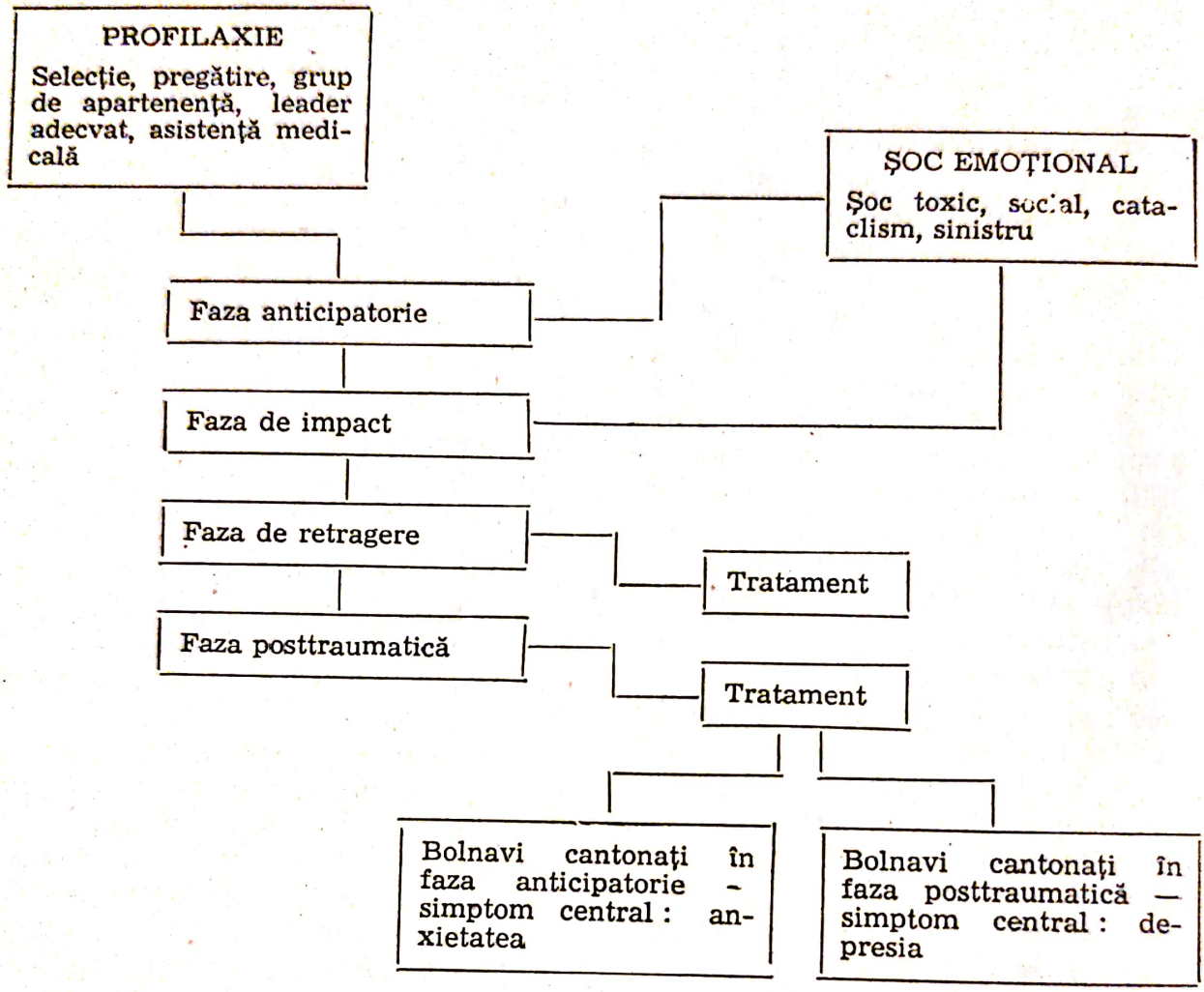
Această prezentare clinică a șocului are repercusiuni directe asupra tratamentului psihologic, fiind dealtfel intricat cu acesta. Ea permite nu numai o situare dinamică a simptoamelor, ci și un grad înalt de inteligibilitate al afecțiunii.

Tratamentul poate fi diferențiat în funcție de doi factori : momentul intervenției și faza în care este cantonat bolnavul. Astfel, tratamentul poate fi aplicat în faza de retragere

Scanned with OKEN Scanner

sau în faza posttraumatică, bolnavii diferențiindu-se în bolnavi cantonați în faza anticipatorie sau în faza posttraumatică.

accentuată, ci numai afectivă, în sensul securizării acestora prin intervenții prompte, directive, autoritare. Atmosfera creată a inspirat autocon-



a) *Tratamentul în faza de retragere.* Dramatismul și amploarea simptoamelor din această perioadă face necesară internarea promptă, benefică atît pentru bolnav capabil de acte nedorite, cît și pentru grupul de apartenență, pe care-l poate dezorganiza într-un fel sau altul și care beneficiază indirect de „grija" ce se acordă unuia din membrii săi.

Apropierea terapeutică în această fază n-a putut fi inteleotuală, bolnavii aflîndu-se într-o stare regresivă

trol, disciplină și anxietate redusă. Direcționarea relației a mers spre identificarea bolnavului și diagnosticarea rapidă a afecțiunii, a modului și a locului în care a fost produsă.

Medicul reanimator din echipa terapeutică a administrat psihotrope cu acțiune rapidă menite să reducă în primul rînd anxietatea.

b) *Tratamentul în faza posttraumatică.* Conduita terapeutică a fost în această fază nondirectivă, suportivă și comprehensivă, menită să ins-

Scanned with OKEN Scanner

pire bolnavului liniște și siguranța perfectului control al situației. Apropierea de nucleul patogen a fost făcută prin aproximări succesive, care au atins viața bolnavului în multiple aspecte. Puțin cîte puțin s-a realizat alianța terapeutică atît de necesară evocării spontane a evenimentului traumatizant la un nivel emoțional ridicat. Acest catharsis a fost în multe cazuri favorizat de inducția subnarcotică [3, 4].

Tehnica obținerii stării subnarcotice a constat în introducerea într-o venă antecubitală, de preferință vena mediană cefalică, prin perfuzie, a unei soluții cu concentrația de 0,1% de pentothal. Ritmul administrării a fost în funcție de subiect și n-a depășit 50 mg pe minut. Datorită riscurilor accidentelor de acțiune vagotonă a pentothalului s-a administrat un vagolitic intravenos — atropină — în cantitate de 0,5 mg și a existat pregătită trusa manuală de resuscitare a stopului cardio-respirator.

Pentru a se ajunge la un grad de vigilență optim în timpul injectării s-a stabilit un dialog simplu cu bolnavul, care a permis și o mai bună relaționare în vederea psihoterapiei. S-a considerat că starea subnarcotică a fost atinsă atunci cînd vocea pacientului a devenit ezitantă, privirea vagă, fața ușor congestionată, operațiile intelectuale incerte, nistagmus la apăsarea globilor oculari. În acel moment doza s-a micșorat, pentru ca starea să fie menținută. Bolnavii au simțit o stare de confort, calm și bună dispoziție asociată cu o atitudine deschisă față de mediu și au devenit dispuși să comunice gînduri și experiențe intime. În momentul în care s-a produs apropierea de nucleul patogen relatarea a devenit irumptă, intempestivă, puternic încărcată emoțional.

La sfîrșitul ședinței doza de barbituric s-a mărit brusc pentru ca bolnavul să intre într-un somn recuperator. În multe situații el a fost lăsat să doarmă la început folosindu-se pentru psihoterapie perioada de după trezire.

c) *Tratamentul bolnavilor fixați în faza anticipatorie.* Evocarea traumatismului le-a adus progresivitatea comportamentală cu o bună rezolvare. Același fapt s-a petrecut și cu bolnvii care au trăit incomplet evenimentul traumatizant putînd astfel să se descarce. De fapt, din punct de vedere emoțional, aceste grupe de bolnavi n-au trăit decît parțial evenimentul șocant, necunoscînd evoluția fazică descrisă mai sus. Odată cu evocarea șocului bolnavii au progresat în fazele de impact, de retragere și posttraumatică, întregul efort terapeutic fiind făcut tocmai în acest sens.

d) *Tratamentul bolnavilor fixați în faza posttraumatică.* La acești bolnavi a apărut un element în plus legat de suprapunerea experienței șocante peste o situație conflictuală a priori șocului, apropiată prin semnificație de acesta. Am căutat restabilirea legăturilor nu numai dintre șoc și progresivitatea bolnavului, ci și legătura șocului cu trecutul său. Datorită marii variabilități experiențele implicate de intricarea experienței de viață cu reacția post șoc, tratamentul a avut o specificitate aparte fiecărui bolnav. Vom da două exemple sugestive în ceea ce privește modul de acțiune aplicat în aceste situații.

C a z u l 1. Pacienta V. P. ajunge în sectorul de toxicologie cu diagnosticul de intoxicație acută voluntară polimedicamentoasă și este semnalată imediat după trezire de către

Scanned with OKEN Scanner

medicul reanimator pentru persistența stării depresive. Bolnava era în vîrstă de 26 de ani, cu un aspect îngrijit și plăcut, căsătorită de 3 ani.

Simptoamele, cu durata de un an, debutaseră la moartea unei „bune prietene" pe care pacienta o îngrijise. În prima ședință, în care s-a stabilit diagnosticul și o ambianță terapeutică propice, au fost notate date colaterale despre bolnavă, printre care faptul că decesul prietenei a avut loc în urma unei insuficiențe hepato-renale acute, datorată unui avort toxicoseptic, tatăl copilului fiind un unchi de-al bolnavei. A doua ședință a fost realizată cu ajutorul inducției subnarcotice. În această stare bolnava a povestit despre perioada din timpul îngrijirii prietenei, evenimentul morții și consecințele. Așa am aflat că soțul bolnavei n-a luat parte în nici un fel la evenimentele petrecute și s-a constatat chiar neplăcerea bolnavei de a discuta această latură. A treia ședință a fost tot de natură narcoterapică. Atitudinea terapeutică comprehensivă, de acceptare a trecutului bolnavei oricare ar fi el, a adus mărturisirea faptului că amantul prietenei nu era unchiul bolnavei ci chiar soțul ei, care în momentul graviditații amantei, o părăsește și dispare.

Elementele culese în timpul stării subnarcotice au fost discutate într-o a patra ședință în care s-a urmărit diferențierea comportamentală a bolnavei din timpul concubinajului soțului față de perioada de îngrijire a amantei ; prima perioadă era caracterizată de sentimente de agresivitate față de rivala sa, iar cea de a doua, de grijă și afecțiune suscitate de identificarea celor două părăsite. Culpa produsă de sentimentele de agresivitate față de amantă odată cu moartea acesteia au produs evoluția simptomatologică a bolnavei de la eveniment și pînă în perioada actuală. Identificarea cu prietena decedată a dus la soluționarea tot prin moarte a situației de suferință trăite, în plus, moartea, fiind un act expiator al culpei de a fi omorît.

S-a conștientizat bolnavei dorința normală de agresivitate față de amanta soțului pentru a cărei moarte, inconștient, își făcea o vină. Tentația către sinucidere a fost interpretată în egală măsură. Tratamentul a durat o săptămînă, în șase ședințe de cîte o oră, după care s-a obținut o remisiune completă cu o bună readaptare socială, verificate printr-o catamneză la un an după internare.

Cazul 2. Bolnava A. T., studentă la Politehnică și domiciliată la Căminul studențesc, s-a internat în spital cu un traumatism facial în urma unui accident de automobil. În momentul internării era în vîrstă de 22 de ani. Simptoamele care au putut fi constatate erau neurasteniforme, cu stări accentuate de oboseală și cefalee și, fapt pentru care a fost cerută intervenția psihologică, nu suporta proteza maxilo-facială, părăsind și spitalul fără voie de trei ori.

Încă din prima ședință bolnava a vorbit despre mama ei, femeie ratată în plan amoros și care, odată cu moartea soțului, a renunțat definitiv la acest aspect de viață, dedicîndu-se educației fiicei, în care probabil spera să se vadă realizată. Fiind de meserie asistentă medicală, a deplasat nerealizarea afectivă în plan profesional, pregătind fiica timp de ani de zile pentru meseria de medic.

Fata, ambiție a mamei, cu simțul realității și probabil al ratării mamei, terorizată în plus de coerciția puternică exercitată asupra ei, dez-

Scanned with OKEN Scanner

voltă un puternic sentiment de respingere față de tot ce este medical (facultate, chirurgul maxilofacial — „călăul", tot femeie, simbol al mamei represive). Refuză în consecință orice rol suportiv în spital și reacționează neadecvat psihopatologic într-o situație care-i implică viitorul. Conștientizarea acestor fapte aduce ortotimizarea bolnavei, acceptarea intervenției medicale care astfel este dusă la bun sfîrșit.

Din cele relatate mai sus și din experiența acumulată în tratamentul celorlalte cazuri de nevroză traumatică am desprins două direcții terapeutice principale :

— recăpătarea unui mod de comportament progresiv cu o bună soluționare, care constituie și o învățare pentru situații similare, și

— restabilirea legăturilor trecut-prezent-viitor perturbate în urma șocului emoțional.

Trebuie menționat că tratamentul cu cît a fost efectuat mai devreme cu atît s-au obținut vindecări mai complete și durabile. În cadrul Spitalului de urgență am putut urmări și alte cazuri de nevroze traumatice îngrijite în clinicile de ortopedie și chirurgie. Comportamentul suportiv, ambianța spitalicească de grijă față de bolnavi, tratamentul psihotrop au dus în unele cazuri la remisiuni complete, dar, așa cum se citează și în literatura de specialitate [2, 10], cu posibile revitalizări a afecțiunilor în situații similare.

Profilaxie. Problemele de prevenire ale nevrozei traumatice pot fi rezumate în următoarele puncte : selecție, pregătire, leader adaptat, grup de susținere, asistență medicală specializată.

a) *Selecție.* Se poate face numai în vederea evitării anumitor șocuri posibile, cum ar fi cele provocate de război. Predicția a fost și va fi întotdeauna foarte grea, deoarece există un complex mult prea mare de factori care intră în joc. Tipul de personalitate nu poate indica în mod precis cum se va comporta un individ într-o situație șocantă. Ceea ce poate fi cunoscut se rezumă la extreme. Nu sînt apți pentru a suporta șocuri puternice personalitățile anxioase, fobice, în genere cu labilitate psihică și, de asemenea, sechelarii altor experiențe șocante.

De fapt experiența este aceea care recomandă indivizii cu o bună adaptare la șoc, fiindcă aceasta este o învățare pentru situații de asemenea gen. Contează, în plus, echilibrul mental nu numai în ceea ce privește o simptomatologie trecută, ci și gradul de adaptabilitate, felul în care un individ știe să-și organizeze viața.

b) *Pregătirea.* Poate juca un rol important. Să știi ce să faci, într-un moment în care rațiunea dispare și lasă loc afectelor, contează. Antrenamentele, simularea situațiilor dificile nu sînt numai o învățare, ci permit și o selecție a celor mai buni.

c) *Grupul de apartenență.* Nu este format din elita celor apți pentru a suporta un șoc, ci din indivizi între care există o bună înțelegere, astfel încît grupul să fie suportiv pentru performanță și adaptare. Grupurile formate din indivizii de elită cunosc rivalități puternice, iar rezultatele sînt inferioare grupurilor care cooperează, cu atît mai mult cu cît în situații de stress nevoia de apartenență la un grup suportiv este mai mare, indivizii regăsindu-și identitatea mai ușor.

d) *Leader adecvat.* Experiența terapeutică ne-a relevat în special stilul de comportament al leaderului

Scanned with OKEN Scanner

fiindcă, în cele din urmă terapeutul este tot un leader pentru bolnav.

Stilul acestuia se diferenţiază în funcţie de situarea sa în timp faţă de şoc. În faza de retragere, datorită regresivităţii crescute a indivizilor, leaderul trebuie să fie directiv, autoritar, decis, stăpîn pe sine şi pe ce-l înconjoară, cu un nivel scăzut de anxietate, să antreneze indivizii la acţiune care în acest context are un rol catartic al stării psiho-fiziologice, încărcate. Raporturile de comunicare trebuie să fie simple, funcţionale şi să creeze un sens de evoluţie în sînul grupului, să asiste suportiv indivizii şocaţi şi să se ocupe de primul ajutor al celor răniţi.

În faza posttraumatică acţiunea leaderului trebuie să fie pentru grup liniştitoare, iar atitudinea sa nondirectivă, securizantă, evocativă. Este necesar să sprijine reintegrarea în grup a celor marginali, a acelora care au avut o mai slabă adaptabilitate la şoc. Leaderul se va impune ca o persoană disciplinată, receptivă, puţin anxioasă şi va căuta promovarea integrării noii experienţe în sistemul de gîndire obişnuit.

e) *Asistenţa medicală.* Este de maximă importanţă pentru moralul grupului. Persoanele şocate reprezintă urgenţe medicale şi trebuie în egală măsură spitalizate, ca şi cele traumatizate fizic. Amploarea şi zgomotul simptoamelor psihice pot să producă o deteriorare consistentă a celorlalţi. Tratamentul medical aduce o bună şi rapidă soluţionare unei situaţii care altfel poate fi percepută ca total nefavorabilă indivizilor.

BIBLIOGRAFIE

1. DESHAIES, G. : *Psychologie du suicide,* Ed. P.U.F., Paris, *1947.*
2. EY, H., BERNARD, P., BRISSET, C. : *Manuel de psychiatrie,* Ed. Masson et Cie, Paris, *1974.*
3. GRINKER, R. R. et ROBBINS, F. P. : *Cliniques psychosomatiques,* Ed. P.U.F., Paris, *1959.*
4. HOCH, P. H. et POLATIN, P. : *Narcodiagnostiques et narcothérapie.* In : *Techniques spécialisées de psychothérapie,* Bychowski G. et Despert, J. L. Ed. P.U.F., Paris, *1958.*
5. IONESCU, G. : *Introducere în psihologia medicală,* Ed. Ştiinţifică, Bucureşti, *1973.*
6. PREDESCU, V. *Psihiatrie,* Ed. Medicală, Bucureşti, *1976.*
7. QUIDU, M. : *Le suicide,* Ed. Sociale Françaises, Paris, *1970.*
8. SIVADON, P. : *Traité de psychologie médicale,* Ed. P.U.F., Paris, *1973.*
9. SOURIS, M. : *Prévention du suicide,* Ed. Masson & Cie, Paris, *1975.*
10. WEISS, R. J., PAYSON, H.E. : *Gross Stress Reaction.* In : *Comprehensive Textbook of Psychiatry,* Freedman, A. M., Kaplan, H. I., Ed. The Williams & Wilkins Co., Baltimore, *1967.*

Scanned with OKEN Scanner

19. INTOXICAȚIA BOTULINICĂ

ALEXANDRU GR. POPESCU

Intoxicația botulinică este consecința pătrunderii în organism, în mod obișnuit pe cale digestivă, a toxinei botulinice elaborate de Clostridium botulinum. Afecțiunea este de origine alimentară. Germenii contaminanți, cînd sînt realizate condițiile favorabile, se multiplică, pun în libertate toxina care este ingerată odată cu alimentul și, după o incubație de 12 pînă la 36 ore (cu limitele între 2-3 ore și 8 zile), realizează tabloul clinic al toxiinfecției alimentare de tip toxic cunoscută sub numele de botulism.

Interesul pe care intoxicația botulinică îl prezintă în patologia actuală nu este determinat de frecvența îmbolnăvirilor, acestea fiind relativ rare în comparație cu toxiinfecțiile alimentare cu alte etiologii și cu intoxicațiile în general. Atenția este atrasă de gravitatea cu totul deosebită a cazurilor, datorită înaltului grad de toxicitate al toxinei botulinice. Prin raritatea intoxicației, se pune problema diagnosticării unei afecțiuni mai puțin cunoscute; datorită gravității, instituirea și menținerea tratamentului este de domeniul urgențelor toxicologice.

Menționăm că diverse lucrări care tratează din diferite puncte de vedere problema armelor chimice și biologice se referă, adesea cu detalii ample, la aspectele pe care toxina botulinică le prezintă ca agent de distrugere în masă [3, 12, 14, 18, 19, 20, 21].

Botulismul este înregistrat în istoria medicinii de mai multe secole, legătura între gravitatea intoxicației și ingerarea de cîrnați fiind menționată de peste 1 000 de ani. Astfel, Leon al VI-lea Filozoful, împăratul Bizanțului (886-912), cunoscut prin culegerile sale de legi denumite „Bazilice", a interzis prepararea și consumarea cîrnaților din sînge. După mai multe secole, în Württemburg, în urma înregistrării unei intoxicații care a afectat 13 persoane (care consumaseră cîrnați din sînge) dintre care 6 au decedat, prepararea acestui aliment a trecut sub control strict guvernamental [2].

În anul 1820 Justinus Kerner, poet și medic al ducatului de Württemburg publică două monografii asupra a 230 cazuri de intoxicații cu cîrnați [2, 10]. În 1887, Muller descriind sindromul intoxicației cu

Scanned with OKEN Scanner

cîrnați, a denumit boala „botulism" de la cuvîntul latin „botulus" = cataboși.

În 1896 Van Ermengem de la universitatea din Gand, studiind o afecțiune care a apărut în localitatea Ellezelles din Belgia, datorită consumării de șuncă de către membrii unei societăți muzicale care oficiaseră cu ocazia unor funerarii, a izolat din resturile de aliment și din ficatul uneia dintre victime [2], un bacil anaerob sporulat, ale cărui filtrate de cultură injectate la animale de laborator, produceau simptoame de paralizie și moarte tipică, ca la persoanele care consumaseră alimentul contaminat [2, 10]. Van Ermengem denumește microorganismul izolat de el Bacillus botulinum.

În sistematica bacteriană, Bacillus botulinum, datorită caracterelor sale morfologice și metabolice (bacil sporulat, Gram pozitiv, anaerob, toxigen) este inclus în genul Clostridium și descris sub denumirea de Clostridium botulinum.

ETIOLOGIE

Toxina botulinică implicată direct în patogenia intoxicației botulinice este sintetizată și pusă în libertate în mediul de cultură de CLOSTRIPDIUM BOTULINUM (van Ermengem, (1896, 1897).

Habitat. Cl. botulinum este larg răspîndit în natură, în solurile cultivate sau nu ; adesea este prezent în intestinul animalelor domestice.

Morfologie. Cultivat pe agar, după 4 zile la 37°C germenul se prezintă sub formă de bacil de 4-6 microni × 0,9 microni, cu axul drept, cu limite paralele și extremități ușor rotunjite. Este dispus izolat sau grupat cîte doi sau în lanțuri. Este Gram pozitiv în culturile tinere, prezentînd variații în intensitatea colorației. Sporii sînt ovalari, subterminali, depășind grosimea corpului bacilar, un număr mare dintre ei fiind în stare liberă. Geneza sporilor este favorizată de mediile fără zaharuri. Prezintă 4-8 cili peritrichi ; nu este capsulat.

Caractere de cultură :

— pe bulion simplu—mediu puțin favorabil, sporulează și elaborează toxină. Turbiditate densă, depozit granular moderat ;

— în bulion glucozat — creștere abundentă, cu formare de gaz și miros rînced ;

— bulionul Tarozzi ca și bulionul căruia i s-a adăugat pire de cartofi, fasole sau mazăre, furnizează culturi abundente și toxină activă [10, 11] ;

— pe mediul cu carne tocată și prăjită se obține o creștere abundentă cu degajare masivă de gaz ;

— pe geloză în coloană se dezvoltă în colonii translucide, cu o margine mai opacă, cu fragmentarea mediului (din cauza gazelor) [10].

Rezistență

Sporii sînt distruși la 180°C (căldură uscată) în 5-15 minute. Căldura umedă distruge sporii în 5 ore la 100°C, în 100 minute la 105°C și în 5 minute la 120°C.

Caractere de metabolism

Este strict anaerob. Temperatura optimă de dezvoltare este de 35°C, dar el crește bine și la 20°C. Pe plăci cu agar-sînge de cal produce hemoliză de tip alfa-prim.

Scanned with OKEN Scanner

(Hemoliza alfa-prim este caracterizată printr-o zonă de liză ușor întunecată, cu limite estompate. Colonia care centrează aria de liză nu este net definită. La microscop, în zona de hemoliză sînt prezente un număr moderat de hematii nealterate care devin mai frecvente în vecinătatea imediată a coloniei [17]).

Hemolizează hematiile de om, nu și pe cele de oaie. Tipurile A și B prezintă activitate proteolitică largă (gelatina, serul, albușul de ou, carnea); tipurile C și D digeră numai gelatina [17].

Clostridium botulinum produce exotoxine puternice, cu specificități antigenice distincte, notate cu A, B, C, D, E și F.

Caracterele biochimice diferă cu tipurile antigenice ale celor 6 toxine puse în evidență pînă în prezent (A-F) și cu variantele lor [17]. În tabelul nr. 49 sînt prezentate activitățile fermentative asupra zaharurilor, ale tipurilor toxigene A-F de Clostridium botulinum.

Alte reacții biochimice semnificative comune tuturor tipurilor toxigene de Clostridrium botulinum sînt următoarele: producerea de indol = negativă; reacția roșului de metil = negativă; reacția Voges-Proskauer = negativă; reducerea nitraților = negativă; producerea de amoniac = pozitivă; producerea de hidrogen sulfurat = pozitivă (tulpinile proteolitice); reducerea albastrului de metilen = negativă; producerea de catalază = negativă. Lapte turnesolat: tulpinile proteolitice formează un precipitat fin de cazeină cu digerarea ulterioară aproape completă. Turnesolul este redus, reacția este alcalină.

TOXINA BOTULINICĂ — Clostridium botulinum.

Reprezintă un tip particular de germen toxic nevirulent, el avînd o foarte slabă putere de invazie [11], în timp ce toxigeneza este caracterul esențial al patogenității sale.

Tabelul nr. 49. ACTIVITĂȚILE FERMENTATIVE ASUPRA ZAHARURILOR ALE TIPURILOR TOXIGENE A-F DE CLOSTRIDIUM BOTULINUM

Tipul toxigen de Clostridium botulinum	Glucoză	Fructoză	Maltoză	Sorbitol	Glicerol	Dextrină	Salicină	Manită	Inozită	Adonită	Galactoză
A	+	+	+	+	±	±	±	—	—	—	—
B	+	+	+	+	±	±	±	—	—	—	—
C	+	+	+	—	+	+	—	—	+	—	+
	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
D	+	±	±	—	+	—	+	—	+	—	±
E	+	—	+	—	+	—	—	—	+	+	—
F	+	+	+	+	±	±	±	—	—	—	—

Notații: + = intens; ± = slab; — = absența fermentației.

Scanned with OKEN Scanner

În condiţii favorabile, Clostridium botulinum elaborează în mod spontan o neuroexotoxină cu specificitate antigenică. Activitatea toxică variază cu tipul şi chiar cu tulpina, toxina pură conţinînd 1 200 000 DLM pe miligram pentru 1 kg cobai [11]. Pînă în prezent au fost identificate şase tipuri antigenice notate A, B, C, D, E şi F.

Antitoxina faţă de un tip de toxină nu are acţiune neutralizantă asupra altui tip. În concentraţii ridicate se obţine o neutralizare parţială încrucişată între tipurile C, D şi E [6]. În cadrul tipului C se diferenţiază două subtipuri, α şi β. Antitoxina faţă de subtipul α protejează şi faţă de β, în timp ce antitoxina anti-β este ineficientă faţă de α. O tulpină dată de Clostridium botulinum produce un singur tip de toxină. Chiar dacă o tulpină pierde sau dobîndeşte capacitatea de a produce toxină, această mutaţie nu implică modificarea tipului antigenic.

Mecanismul de bază al activităţii toxigene este acelaşi pentru toate tipurile antigenice.

Diferenţele de reactivitate serologică în funcţie de structura antigenică a tipurilor de toxine botulinice au fost stabilite de Leuchs în 1910 pentru tipurile A şi B şi de Bengston în 1922 pentru tipul C. Acesta, după cum am menţionat, prezintă două subtipuri, Cα şi Cβ, descrierea lor fiind completată de Seddon în 1922. Subtipul Cβ reacţionează serologic încrucişat cu tipul de antitoxină D izolat în Africa de Sud şi descris de Theiler şi Robinson în 1927.

Un alt tip serologic de Clostridium botulinum a cărui toxină nu era neutralizată de antiserurile specifice cunoscute, a fost izolată de la peşti (sturioni) de Kushnir şi colab. în 1935. Toxina a fost clasificată ca tip E de Gunnison şi colab. în 1937.

În 1960 Moeller şi Scheibel au pus în evidenţă un alt tip de Clostridium botulinum a cărui toxină a fost izolată dintr-o pastă de ficat preparată în casă. Toxina nu reacţiona cu nici un tip din antiserurile cunoscute, autorii putînd afirma descoperirea unui nou tip de Clostridium botulinum pe care l-au notat cu F.

Toxine cu un înalt grad de puritate de 90% şi chiar mai mult, au fost obţinute cu tipurile A, B, D şi E. În timpul celui de al 2-lea război mondial, capacitatea toxigenă remarcabilă a toxinei botulinice a atras atenţia asupra posibilităţii utilizării sale în scopuri militare, ca armă biologică. O serie de studii asupra toxinei au fost realizate, printre altele, acestea avînd ca rezultat obţinerea toxinei de tip A în stare cristalizată (Lamanna, Mc Elroy şi Eklund publică în *Science*, în 1946, datele referitoare la purificarea şi cristalizarea toxinei botulinice A). O serie de constante fizico-chimice (absorbţia maximă în U.V. la 278 mμ, pozitivitatea reacţiilor biuretului şi Millon) au dus la concluzia că cristalele obţinute erau de natură proteică. Prin ultracentrifugare toxina sedimenta într-o singură bandă cu valoarea lui S de 17,3. Constanta de difuziune este menţionată cu valori variate ($D_{20\,w}$ 0,63 — 1,87 — — 2,13), punctul izoelectric = 5,6, conţinutul procentual în azot = = 13,3, iar greutatea moleculară = = 900 000. Toxina cristalizată de Clostridium botulinum A conţine 220×10^6 DL_{50} şoarece (intraperitoneal) pe miligram de azot. Valorile activităţilor letale specifice faţă de şoarecele alb adult justifică concluzia că toxina botulinică este cea

Scanned with OKEN Scanner

mai toxică substanţă cunoscută. În tabelul nr. 50 sînt prezentate activităţile toxice ale diferitelor tipuri antigenice de toxine botulinice [6].

Pentru prevenirea denaturării la suprafaţă a toxinei în timpul manipulărilor şi inoculărilor pentru testări, se utilizează în mod curent o mixtură de gelatină în tampon fosfat la pH 6,2—6,8 ca diluant.

Molecula de toxină botulinică A poate fi separată în două componente, una cu activitate neurotoxică, cealaltă fiind o hemaglutinină netoxică. Aceste două componente pot fi izolate prin cromatografie pe coloană de DEAE-Sephadex. Ele diferă antigenic. Componenta toxică, cu greutatea moleculară de 150 000, a fost notată cu Aα, iar componenta atoxică cu Aβ (Das Gupta, Boroff şi Rothstein) [7]. Prin tratare cu diferite enzime proteolitice, toxina cristalizată îşi pierde toxicitatea, în timp ce activitatea aglutinantă se conservă parţial sau se pierde lent. Diferenţa de sensibilitate la enzimele proteolitice pune în evidenţă existenţa unor diferenţe de structură între aceste componente ale toxinei cristalizate [7].

Toxinele botulinice sînt proteine simple a căror compoziţie chimică poate fi bine investigată prin analiza aminoacizilor de structură. Totuşi punerea în evidenţă a detaliilor structurale nu poate încă explica proprietăţile toxice ale moleculei. Rolul triptofanului implicat în toxicitatea tipului A nu a fost justificat întrucît toxicitatea substanţei a putut fi redusă fără afectarea fluorescenţei, fenomen legat de conţinutul toxinei în troptofan. Diferiţi agenţi chimici denaturanţi ai proteinei, care produc detoxifierea, au alte niveluri de acţiune decît triptofanul. Toxina apare ca un singur lanţ polipeptidic, fără grup prostetic, a cărui integritate a structurii terţiare (tridimensionale) ar condiţiona toxicitatea [6].

Tabelul nr. 50. ACTIVITĂŢILE TOXICE ALE DIFERITELOR TIPURI ANTIGENICE DE TOXINE BOTULINICE [6]

Toxine botulinice	A	B	C	D	E	Toxină tetanică
Activitate specifică $DL_{50}x10^6$/mg N şoarece intraperitoneal	220	195—262	20—60	500	7,5	75—100

În structura toxinei botulinice tip A se identifică următorii 19 aminoacizi: glicina, alanina, valina, leucina, izoleucina, serina, treonina, acidul aspartic, acidul glutamic, lizina, histidina, arginina, prolina, fenilalanina, tirosina, triptofanul, metionina, cisteina, cistina.

Toxinele botulinice sînt distruse prin fierbere timp de 5-10 minute. Ele sînt detoxifiate de formaldehidă şi precipitate de antitoxinele specifice [6]. În apele reci şi stagnante ele rămîn stabile timp de o săptămînă. Ferite de aerul atmosferic, pot persista mult timp în alimente. Expuse la aer şi la lumina directă, toxicitatea dispare în 3-4 zile, în timp ce la întuneric şi la adăpost de aer, toxinele botulinice îşi păstrează activitatea cel puţin 13 ani [11]. Iodul şi formolul le transformă

Scanned with OKEN Scanner

în toxoizi, iar uleiurile vegetale emulsionate neutralizează nespecific o parte din activitatea lor [11].

Mai rezistente la căldură decît alte exotoxine, toxinele botulinice pot rezista la temperatura de 80°C, după diferiți autori, de la 5 minute pînă la 60 minute (Orr, Tanner citați de Nestorescu și Popovici). Menținută la 34°C și pH 6,8, după 24 ore activitatea toxinei scade la 50%. După 2 minute la 60°C toxina de tip A pierde 999‰ din toxicitate în timp ce toxinele aparținînd tipurilor B și E rezistă în aceste condiții, fiind distruse după 2 minute la 70°C.

În afară de intoxicațiile obișnuite, pe cale digestivă, toxinele botulinice pot produce îmbolnăviri și în urma absorbției prin mucoase (digestive, bronșice, conjunctivale); epiderma sănătoasă nu este permeabilă.

Dozele letale sînt în general mai mari pe cale orală, mai mici pe cale inhalatorie și mult mai reduse pe cale parenterală [21]. Administrată pe cale orală, toxina pierde o mare parte din toxicitatea sa, prin degradare enzimatică [6]. Se consideră că după absorbție, mecanismul fundamental al intoxicației este același pentru toate toxinele botulinice. Pentru a acționa, ele trebuie să treacă în sistemul circulator care le transportă la receptorii specifici la nivelul plăcii motorii.

Toxina botulinică este considerată din punct de vedere farmacologic substanța-tip pentru producerea blocului neuromuscular prin afectarea pre-sinaptică. Mecanismul producerii acestuia constă în blocarea electivă a eliberării acetilcolinei în spațiul sinaptic al joncțiunii neuro-musculare.

Se descrie o eliberare continuă și subliminală de cuante de acetilcolină ce determină potențiale post-sinaptice miniaturale, cu efect de reglare a potențialului de repaus și implicit a sensibilității acestuia. De asemenea, se descrie o eliberare masivă evocată electric sau neurogen de acetilcolină care determină potențialul de acțiune post-sinaptic. Aceste fenomene se produc atît la nivelul joncțiunii neuro-musculare, cît și la nivelul sinapselor colinergice centrale sau ganglionare. Toxina botulinică blochează ambele componente ale eliberării de acetilcolină, determinînd ineficiența stimulului nervos sau electric și blocarea transmisiei neuro-musculare.

Efectele asupra membranei post-sinaptice sînt indirecte, ele constînd în scăderea pragului de depolarizare la acetilcolina aplicată topic și creșterea potențialului de repaus. Nu are nici un efect direct asupra contractilității musculare și nu determină atrofie musculară secundară blocajului neuro-muscular. Slăbiciunea musculară observată în botulism se datorește efectelor citotoxice nespecifice, metabolice.

Musculatura cea mai sensibilă la acțiunea toxinei botulinice este musculatura internă a ochiului și musculatura striată a faringelui. Acești mușchi sînt paralizați de la debutul intoxicației și permit diagnosticul diferențial cu intoxicația cu substanțe organo-fosforice (afectarea primară a musculaturii respiratorii) sau cu intoxicația cu substanțe curarizante antidepolarizante (prind inițial musculatura extrinsecă a ochiului și musculatura feței).

Concomitent, prin blocarea transmisiei ganglionare vagale, se produc: tahicardie, absența răspunsului bradicardizant la excitarea vagală, bronhoplegie, pareză digestivă. Midriaza este caracteristică, abolin-

Scanned with OKEN Scanner

du-se răspunsul fotomotor chiar de la debutul intoxicației, cît și adaptarea vizuală la distanță.

Absența salivației este consecința blocării transmisiei la nivelul corzii timpanului, iar hiposecreția digestivă este urmarea blocării vagale. Greturile și vărsăturile însoțesc simptomatologia de debut.

Starea de comă este direct dependentă de efectele periferice ale toxinei botulinice, respectiv de gradul sindromului hipoxic produs prin paralizia musculaturii respiratorii. În perioada de stare se intrică și componenta metabolică nespecifică. Efectele centrale anti-colinergice ale toxinei botulinice sînt reduse. Fenomenul poate fi explicat prin diferențele structurale între veziculele presinaptice din terminațiile colinergice centrale și cele periferice, ceea ce concordă cu demonstrarea experimentală a faptului că toxina botulinică aplicată direct la nivelul bulbului sau cerebral, este mai puțin activă decît cea administrată intravenos.

Numai la concentrații sanguine relativ mari, care determină paralizia respiratorie, se produc și efecte anti-colinergice centrale constînd în : paralizia centrului respirator predominent prin blocarea fibrelor aferente ale centrului respirator, afectarea controlului reticulat asupra reflexelor spinale și depresia activității electrice corticale. Dar trebuie subliniat faptul că la om, modificările electroencefalografice sînt necorelabile cu doza precum și cu momentul debutului intoxicației și nu apare nici un simptom de afectare vitală pînă la debutul paraliziei respiratorii.

Producerea morții, în absența terapiei intensive are loc prin paralizie respiratorie cu asfixie.

În fazele inițiale ale intoxicației sau la doze moderate, se produce o activare a sistemului nervos vegetativ simpatic, probabil consecutivă blocării parasimpatice. În schimb la doze mai mari efectul scade progresiv. Această „eliberare" simpatică determină însă o sensibilitate crescută la drogurile adrenergice care trebuie folosite cu prudență. S-a demonstrat faptul că substanțele adrenergice cresc toxicitatea toxinei botulinice.

Epurarea toxicului circulant se realizează probabil prin intermediul acțiunii sistemului reticulo-endotelial, fapt dovedit de creșterea toxicității toxinei botulinice prin blocarea sistemului reticulo-endotelial, cît și de faptul că dozele miniaturale de toxină ingerate cronic nu sînt cumulative. Probabil că intervin și alte fenomene de tip enzimatic, fagocitar etc.

Totuși, administrările repetitive de doze mici de toxină botulinică la intervale scurte sînt cumulative, iar doza totală letală este mai mică decît doza acută. Aceasta s-ar explica prin efectele metabolice citotoxice nespecifice care se produc.

Probabil rarisim, intoxicația se poate produce nu numai prin ingestia unui aliment care conține toxina respectivă, ci și prin rezorbția din intestin a exotoxinei produsă aici de germenele viu, Clostridium botulinum. De aceea mențiunile de mai sus au o importanță practică.

Simptomatologia consecutivă inhalării de aerosoli de toxină botulinică nu a fost încă descrisă la om ; în schimb efectele pe cale digestivă fac obiectul unui mare număr de referințe. Primele semne apar în general după 6 pînă la 48 ore de la ingerare, cele mai constante fiind

Scanned with OKEN Scanner

asocierea unei astenii extreme cu stare de rău, uscarea pielii, dilatarea pupilelor cu dispariţia reflexelor pupilare, diplopie, vederea voalată, uscăciunea limbii şi a mucoasei bucale, ameţeală ortostatică [21]. Pe măsură ce starea bolnavului se agravează, astenia musculară se accentuează, însoţindu-se de paralizie facială, slăbiciune în braţe, în gambe şi la nivelul muşchilor respiratori. În lipsa respiraţiei artificiale, moartea poate surveni prin deficit respirator, asociat cu oprirea inimii sau colaps vasomotor total [21]. O descriere amplă şi sistematică a simptomatologiei este prezentată de Nestorescu şi Popovici [11].

S-a demonstrat că o injecţie pe cale intraperitoneală de 3×10^{-8} mg toxină de tip A poate omorî un şoarece. Această toxicitate extraordinară ar putea explica faptul că proteina, în ciuda sensibilităţii sale la enzimele proteolitice, rămîne toxică pe calea digestivă. Pentru om, doza letală pe cale orală poate fi de 1 000 de ori mai puternică şi la maimuţă de 750 ori, decît doza peritoneală. Se estimează că specia umană este cea mai sensibilă dintre toate. Pentru om, doza letală pe cale orală este evaluată la de 7 000 de ori doza letală pe cale intraperitoneală la şoarece şi doza letală pe cale respiratorie la de 7 ori cea a şoarecelui [5, 7].

O altă estimare a dozei letale pe cale respiratorie la om, care se referă la toxina A este de 0,000 3 mg (Markkula, 1967, citat de 7), ceea ce corespunde unei concentraţii de 0,02-0,05 mg-minut/mc.

Existenţa de cantităţi variabile de tripsină în tractul digestiv, generează variabilitatea individuală faţă de producerea intoxicaţiei prin ingestia de alimente alterate. Ritmul lent însă de acţiune a acestor enzime, face ca proteoliza să nu confere o autoprotecţie eficientă. Totuşi, avînd în vedere ritmul lent de absorbţie digestivă faţă de celelalte căi posibile de contaminare, apare motivată oportunitatea evacuării rapide a conţinutului tractului digestiv, utilizarea gelurilor nerezorbabile de tip alginat, administrarea de chemotripsină pe sondă duodenală în cazurile de intoxicaţii.

UTILIZAREA CA ARMĂ BIOLOGICĂ. Încă din perioada dintre cele două războaie se vorbeşte deschis de toxina botulinică ca de una dintre cele mai periculoase arme biologice [3, 14, 21], încadrată ca armă chimică în lucrarea editată de Organizaţia Mondială a Sănătăţii [21]. Toxinele produse de Clostridium botulinum sînt în mod considerabil cu mult mai toxice decît substanţele neuroparalitice (organofosforice) [20]. Totuşi, cu toată înalta lor toxicitate, nu este absolut sigur că pe această substanţă se contează ca avînd o mare eficienţă din punct de vedere militar, întrucît instabilitatea sa fizică şi chimică ar fi prea ridicată [21].

Se consideră că diseminarea toxinei botulinice ar putea fi realizată fie sub formă de aerosoli, fie introducînd-o în reţelele publice de aprovizionare cu apă.

Utilizîndu-se toxina brută (filtratul de mediu de cultură, doza toxică s-ar realiza prin ingerarea a 100 ml de apă provenită dintr-un rezervor de 5 000 mc în care s-au introdus 5 litri de toxină [14].

Scanned with OKEN Scanner

Imunizările preventive sînt posibile, cel puţin teoretic, dar măsurile terapeutice, foarte complexe, dificile şi de o eficacitate destul de precară, nu ar putea fi aplicate decît la un număr redus de persoane expuse. Ca o măsură foarte dificilă s-ar impune atît decontaminarea mediului cît şi sterilizarea tuturor resurselor alimentare înainte de a fi consumate.

Diagnosticul intoxicaţiei botulinice în contextul epidemiologic şi clinic, se bazează pe punerea în evidenţă a toxinei botulinice şi identificarea tipului căruia îi aparţine. În acest scop se utilizează şoareci de laborator care, inoculaţi intraperitoneal cu filtratul sau supernatantul obţinut din prelucrarea materialelor presupuse contaminate, mor în cîteva ore. Determinarea tipului de toxină, se realizează prin protecţia selectivă a şoarecilor cu serurile antitoxice specifice [4].

Sebald şi Saimot (1973) [15] recomandă cercetarea toxemiei la date variabile, observînd persistenţa acesteia adesea peste 14 zile de la contaminare.

Metodele rapide de identificare a toxinelor botulinice prin imunofluorescenţă [1, 8, 9, 13, 16], cele care utilizează particule sensibilizate ca şi tehnicile imunoenzimatice, în măsura în care prezintă o bună specificitate, pot prezenta un interes cu totul deosebit.

Tratamentul specific constă în administrarea de seruri conţinînd anticorpi specifici faţă de tipurile de toxine botulinice. Serurile polivalente, se utilizează fie în scopuri profilactice, fie pentru tratamentul intoxicaţiilor. După stabilirea tipului de toxină incriminat, se aplică seroterapia monovalentă specifică.

Administrarea de antitoxine trebuie să se efectueze imediat ce s-a emis suspiciunea de intoxicaţie, în cantităţile de 40-50 ml.

Tratamentul nespecific al botulismului presupune măsuri intensive de terapie adjuvantă. În primul plan sînt măsurile de reechilibrare respiratorie prin asigurarea unei ventilaţii mecanice prelungite. Ventilaţia mecanică trebuie instituită de la primele semne de reducere a volumelor respiratorii, în cazurile cu frecvenţă respiratorie de peste 30 cicli/minut, precum şi la bolnavii cu diagnostic cert, chiar înaintea instalării insuficienţei respiratorii. Aceasta necesită ca iniţial să se aplice curarizarea bolnavului. Se preferă curarizarea cu Pavulon sau Alloferină, evitîndu-se folosirea D-tubocurarinei deoarece poate potenţa efecte ganglioplegice periculoase. De asemenea, a fost demonstrat că D-tubocurarina în doze mari sau în administrare prelungită, poate determina şi o afectare a eliberării acetilcolinei, ceea ce sumează cu toxina botulinică. Administrarea de steroizi în doze metabolice (100-200 mg hidrocortizon hemisuccinat) poate fi utilă, în special pentru stimularea sintezei proteice hepatice şi a activităţii sistemului reticulo-endotelial.

Persoanelor care lucrează în laboratoare, însărcinate cu prepararea anatoxinelor şi serurilor specifice antibotulinice sau anumitor categorii de personal, li se pot aplica în scop profilactic diverse scheme de imunizare cu anatoxine purificate şi adsorbite. În principiu se inoculează cîte 1 ml anatoxină, de 3 ori la intervale de 2 luni. Atingerea titrurilor antitoxice eficiente se obţine într-un ritm foarte lent [11].

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. BOOTHROYD, M. and GEORGALA, D., L.: *Immunofluorescent Identification of Cl. botulinum*, Nature (London), 1964, 202, 515-516.
2. BOROFF, A., D. and DAS GUPTA, R., B.: *Botulinum Toxin, in Microbial Toxins*, edited by SOLOMON KADIS, THOMAS C. MONTIE and SAMUEL J. AJL, Vol. II A, Bacterial Protein Toxins, Academic Press, New York and London, 1971, 1-68.
3. COOKSON, J., JUDITH, NOTTINGHAM.: *A Survey of Chemical and Biological Warfare*, Sheed and Ward—London and Sidney, 1969, 376 p.
4. FOSTER, E. M., DEIBEL, R. H., DUNCAN, C., L., GOEPFERT, J. M., SUGIYAMA, H.: *Bacterial Food Poisoning, in Manual of Clinical Microbiology*, Second Edition, edited by E., H., LENNETTE, E., H., SPAULDING, and J., P., TRUANT, American Society for Microbiology, Washington, D.C., 1974, 858-861.
5. HERRERO, B. A., ECKLUND, A., E. STREETT, C. S., FORD, D. F. and KING, J. K.: *Exp. molec. Path.* 1967, 6, 84-95.
6. LAMANNA, C. and CARR, C. J.: *The botulinal, tetanal, and enterostappylococcal toxins: A review, Clin., Pharmacol., Therap.*, 1967, 8, 286-332.
7. LAMANNA, C. and SAKAGUCHI, G.: *Botulinal Toxins and the Problem of Nomenclature of Simple Toxins*, Bacteriological Reviews, 1971, 32, 3, 242-249.
8. MIDURA, T. F., INOUYE, Y. and BODILY, H. L.; *Use of immunofluorescence to identify Clostridium botulinum types A, B and E.*, Publ. Hlth. Rep. Wash., 1967, 8, 275-279.
9. MIDURA, T., TALLINDO, C., NYGAARD, G. S., BODILY, H. L. and *WOOD, R., M.: Use of immunofluorescence and animal tests to detect growth and toxin production by Cl. botulinum type E in food*, Appl. Microbiol., 1968, 16, 102-105.
10. NESTORESCU, N. (sub redacția): *Bacteriologie medicală*, ediția II-a, Editura medicală, București, 1965, 804-815.
11. NESTORESCU, N. POPOVICI MARCELA: *Toxiinfecțiile alimentare*, București, Editura medicală, 1959, 193-231.
12. NGUYEN DANG TAM: *La Guerre Chimique*, La Recherche, no. 5, oct., vol. 1, 1970, 442—454.
13. POPESCU, AL., CHERCIU, I. and STOENESCU, GABRIELA: *Identification of Cl. botulinum ,type A and B by immunofluorescence*, The XXI-st Int. Congr. of Milit. Med. and Pharm., 1973, 209-211.
14. ROSE, S.: *CBW — Chemical and Biological Warfare*, London Conference on CBW, GEORGE, G., HARRAP and Co. LTD., London-Toronto-Wellington-Sidney, 1968, 210 p.
15. SEBALD, M. et SAIMOT, G.: *Toxemie botulique. Interet de sa mise en evidence dans le diagnostic du botulisme humain de type B*, Ann. Microbiol. (Inst. Pasteur), 1973, 124 A, 61—69.
16. WALKER, P. D. and BATTY, I.: *Fluorescent studies in the genus Clostridium. II. A rapid method for differentiating Cl. botulinum types A, B, and F, type C and D, and type E*, J. appl. Bact., (1964), 27, 140-142.
17. WILSON, GRAHAM, S. and MILES, ASHLEY, A.: in *TOPLEY and WILSON'S Principles of Bacteriology and Immunity*, EDWARD ARNOLD LTD, London, 1966, 1937-1950.
18. * * * Națiunile Unite. *Pericolele armelor chimice și bacteriologice (biologice)*, Oficiul de Informare publică POI/373-08117 — September 1970.
19. * * * Les armes chimiques et bactériologiques *(biologiques) et les effets de leur utilisation éventuelle*, Rapport du Secrétaire général, New York (Publication des Nations Unies, No. de vente: F. 69.I.24), 1969, 100 p.
20. * * * *The Problem of the Chemical and Biological Warface*, A study of the historical, tehnical, military, legal and political aspects of CBW, and posible disarmament measures. — Volume I The Rise of C B Weapons, 1971, 395 p.

Scanned with OKEN Scanner

— Volume II C B Weapons Today, 1973, 420 p.
— Volume III CBW and the Law of War, 1973, 193 p.
— Volume IV — CB Disarmament Negotiations, 1920—1971, 1971, 412 p.
— Volume V — The Prevention of CBW, 1971, 287 p.
— Volume VI — Technical Aspects of Early Warning and Verification, 1975, 308 p.

21. * * * *Santé publique et armes chimiques et biologiques,* Raport d'un Groupe de consultants de l'OMS — Organisation Moèndiale de la Santé. Genève, 1970, 141 p.

Scanned with OKEN Scanner

Redactor : col. ing. I. MARINESCU
Tehnoredactor : D. ANDREI

Bun de tipar 08.02.1980. Apărut 1980
Coli tipar 13½. B 143.

Tiparul executat sub cd. 338 la I. P. „Filaret",
str. Fabrica de chibrituri nr. 9—11
București
Republica Socialistă România

Scanned with OKEN Scanner